

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局(43) 国際公開日  
2005 年 4 月 7 日 (07.04.2005)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2005/030740 A1(51) 国際特許分類<sup>7</sup>: C07D 277/42, 513/04,  
417/12, 417/04, 417/06, 417/14, A61K 31/496, 31/427,  
31/497, A61P 43/00, 7/02, 9/10, 25/28(74) 代理人: 高橋 秀一, 外(TAKAHASHI, Shuichi et al.);  
〒5320024 大阪府大阪市淀川区十三本町 2 丁目 1 7 番  
8 5 号 武田薬品工業株式会社大阪工場内 Osaka (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP2004/014685

(22) 国際出願日: 2004 年 9 月 29 日 (29.09.2004)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

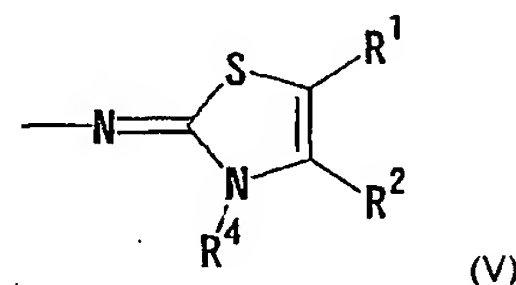
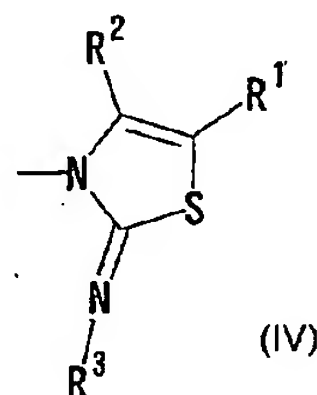
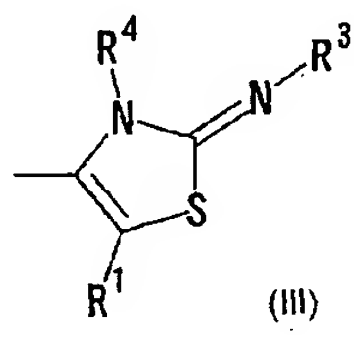
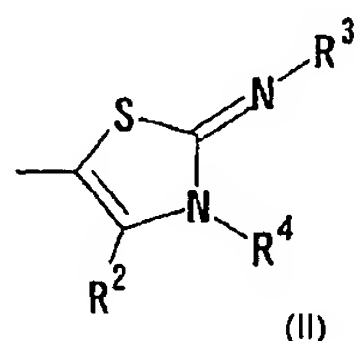
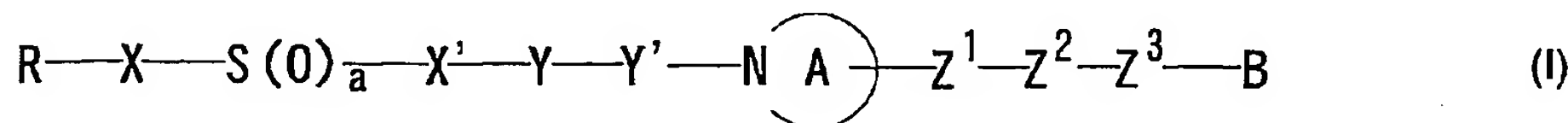
(30) 優先権データ:  
特願2003-341430 2003 年 9 月 30 日 (30.09.2003) JP(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 武田  
薬品工業株式会社 (TAKEDA PHARMACEUTICAL  
COMPANY LIMITED) [JP/JP]; 〒5410045 大阪府大阪  
市中央区道修町四丁目 1 番 1 号 Osaka (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 久保 恵司  
(KUBO, Keiji) [JP/JP]; 〒5620044 大阪府箕面市半  
町 4 丁目 1 2 - 2 5 - 2 0 2 Osaka (JP). 黒板 孝信  
(KUROITA, Takanobu) [JP/JP]; 〒5760016 大阪府交  
野市星田 4 丁目 1 0 - 1 3 - 3 0 2 Osaka (JP). 川村  
正起 (KAWAMURA, Masaki) [JP/JP]; 〒5630024 大阪  
府池田市鉢塚 3 丁目 5 - 2 1 C Osaka (JP). 坂本 博  
輝 (SAKAMOTO, Hiroki) [JP/JP]; 〒6610001 兵庫県  
尼崎市塚口本町 6 丁目 1 1 - 1 - 2 1 5 Hyogo (JP).(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が  
可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR,  
BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM,  
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,  
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS,  
LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA,  
NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE,  
SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US,  
UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可  
能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD,  
SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY,  
KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG,  
CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE,  
IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF,  
BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN,  
TD, TG).添付公開書類:  
— 国際調査報告書2 文字コード及び他の略語については、定期発行される  
各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語  
のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: THIAZOLINE DERIVATIVE AND USE OF THE SAME

(54) 発明の名称: チアゾリン誘導体およびその用途

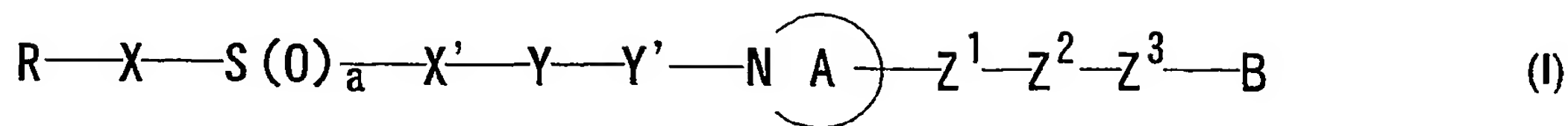
(57) Abstract: A thiazoline derivative represented by the formula (I): (I) wherein R represents an optionally substituted cyclic hydrocarbon group or an optionally substituted heterocyclic group; X represents a bond or an optionally substituted, divalent chain hydrocarbon group; X' represents a bond or -N(R<sup>5</sup>)-; Y represents an optionally substituted, divalent hydrocarbon group; Y' represents a bond or -C(=O)-; ring A represents an optionally substituted nitrogenous heterocycle; Z<sup>1</sup> and Z<sup>3</sup> each independently represents a bond or an optionally substituted divalent chain hydrocarbon group; Z<sup>2</sup> represents a bond or -N(R<sup>6</sup>)-; and B represents a group represented by any of the following formulae. (II) (III) (IV) (V) The derivative is useful as a therapeutic agent for thrombosis.

[続葉有]

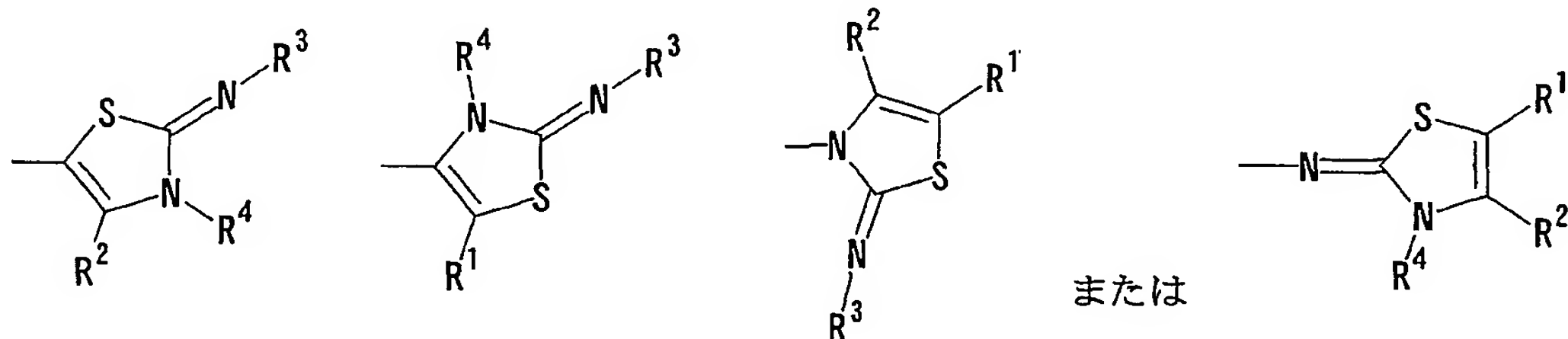


(57) 要約:

血栓症治療薬として有用な、式 (I)



〔式中、Rは置換されていてもよい環状の炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示し、Xは結合手または置換されていてもよい二価の鎖状の炭化水素基を示し、X'は結合手または $-N(R^5)-$ を示し、Yは置換されていてもよい二価の炭化水素基を示し、Y'は結合手または $-C(=O)-$ を示し、環Aは置換されていてもよい含窒素複素環を示し、 $Z^1$ および $Z^3$ はそれぞれ独立して結合手または置換されていてもよい二価の鎖状の炭化水素基を示し、 $Z^2$ は結合手または $-N(R^6)-$ を示し、Bは式



で表される基を示す。〕で表されるチアゾリン誘導体を提供する。

## 明細書

## チアゾリン誘導体およびその用途

## 5 技術分野

本発明は活性化血液凝固第X因子(F Xa)を阻害して抗凝固作用ならびに抗血栓作用を有する、動脈および静脈の血栓閉塞性疾患、炎症、癌などの予防および治療に有用な新規チアゾリン誘導体およびその用途に関する。

## 10 背景技術

心筋梗塞、脳血栓症等の予防および治療には血栓の形成を抑制することが重要であり、血栓抑制剤として抗トロンビン剤、血小板凝集阻害剤等の研究開発が種々行われている。しかしながら、血小板凝集阻害剤はもちろん、抗トロンビン剤も抗凝固作用と共に血小板の凝集を抑制することから、これらの薬剤は副作用として出血傾向等を示し、その安全性に問題がある。一方、F Xa阻害剤は、特異的に凝固因子のみを阻害するため安全な抗凝固剤になると考えられている。

これまで、F Xa阻害作用を有する化合物が、例えば、特開平7-112970号公報、特開平5-208946号公報、国際公開第96/16940号パンフレット、国際公開第96/40679号パンフレット、国際公開第96/10022号パンフレット、国際公開第97/21437号パンフレット、国際公開第99/26919号パンフレット、国際公開第99/33805号パンフレット、国際公開第00/09480号パンフレット、国際公開第01/44172号パンフレット、国際公開第02/06234号パンフレット、米国特許出願公開第2002/0045616号パンフレット、国際公開第2004/035579号パンフレット、国際公開第2004/048363号パンフレットおよびジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー、1998年、第41巻、p. 3357等の開示されている。

## 発明の目的

従来のFXa阻害剤と比べて、薬効、経口吸収性、作用持続性などに優れ、かつ副作用の少ない、血栓症治療薬としてさらに有用な新規化合物の開発が望まれている。

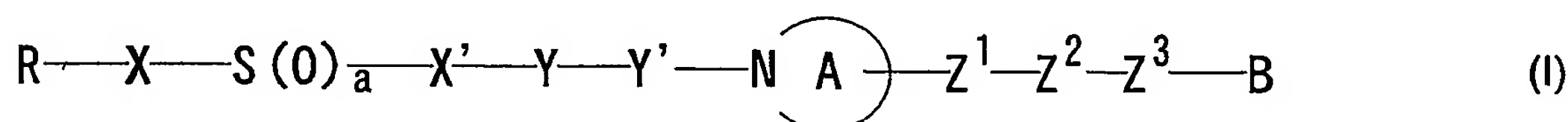
## 5 発明の概要

本発明者らは、FXaに対し選択性が高く強力な阻害作用を有するチアゾリン誘導体が経口投与で持続的かつ十分な効果を発揮でき、動脈および静脈の血栓閉塞性疾患、炎症および癌などの予防および治療に有用であると考えて、鋭意研究を重ねてきた。

10 その結果、下記式(I)で表される新規チアゾリン誘導体またはその塩〔以下、化合物(I)と称することがある〕が選択的で強力なFXa阻害作用を有し、安全性が高く、経口投与で持続的かつ十分な効果を発揮することを見出し、本発明を完成するに至った。

すなわち、本発明は、

15 (I) 式(I)



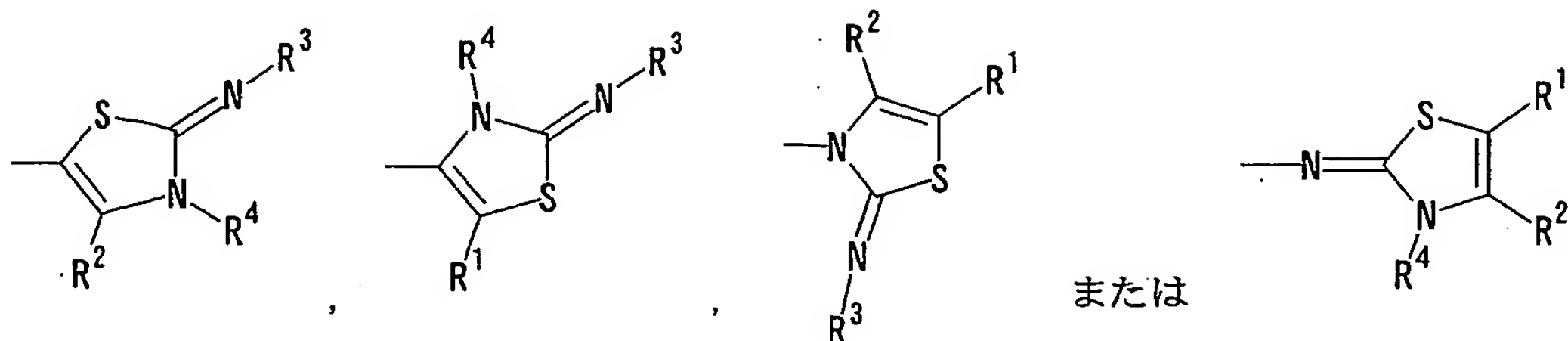
〔式中、Rは置換されていてもよい環状の炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示し、Xは結合手または置換されていてもよい二価の鎖状の炭化水素基を示し、X'は結合手または-N(R<sup>5</sup>)- (R<sup>5</sup>は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、エステル化もしくはアミド化されたカルボキシル基またはアシル基を示す)を示し、Yは置換されていてもよい二価の炭化水素基を示し、Y'は結合手または-C(=O)-を示し、環Aは置換されていてもよい含窒素複素環を示し、Z<sup>1</sup>およびZ<sup>3</sup>はそれぞれ独立して結合手または置換されていてもよい二価の鎖状の炭化水素基を示し、Z<sup>2</sup>は結合手または-N(R<sup>6</sup>)- (R<sup>6</sup>は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基またはアシル基を示す)を示し、Bは式

20

25



3



( $R^1$ および $R^2$ はそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよいアルコキシ基、エステル化もしくはアミド化されていてもよいカルボキシル基、アシル基または置換されていてもよいアミノ基を示し、 $R^3$ は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、エステル化もしくはアミド化されていてもよいカルボキシル基またはアシル基を示し、 $R^4$ は置換されていてもよい炭化水素基を示し、 $R^2$ は $R^1$ または $R^4$ と、 $R^3$ は $R^4$ とそれぞれ互いに結合して置換されていてもよい環を形成していてもよい) で表される基を示し、 $R^6$ は $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ または $R^4$ と互いに結合して置換されていてもよい環を形成していてもよく、 $a$ は0, 1または2を示す。) で表される化合物またはその塩;

(2) 前記(1)記載の化合物のプロドラッグ;

(3)  $R$ がハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{2-6}$ アルキニル、置換されていてもよいアミノ、ニトロ、シアノ、置換されていてもよいアミジノおよびエステル化もしくはアミド化されていてもよいカルボキシルから選ばれた置換基で置換されていてもよいアリール基である前記(1)記載の化合物;

(4)  $R$ がハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{2-6}$ アルキニル、置換されていてもよいアミノ、ニトロ、シアノ、置換されていてもよいアミジノおよびエステル化もしくはアミド化されていてもよいカルボキシルから選ばれた置換基で置換されていてもよい複素環基である前記(1)記載の化合物;

(5)  $R$ がハロゲン原子で置換されていてもよいナフチルである前記(1)記載の化合物;

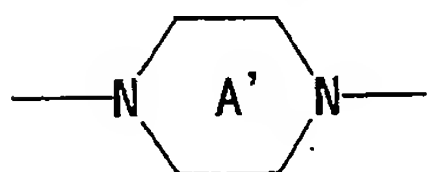
(6)  $X$ が結合手であり、 $X'$ が結合手であり、 $Y$ が置換されていてもよい $C_{1-3}$ アルキレンであり、 $Y'$ が $-C(=O)-$ である前記(1)記載の化合物;

(7)  $Y$ が水酸基で置換された $C_{1-3}$ アルキレンである前記(6)の化合物;

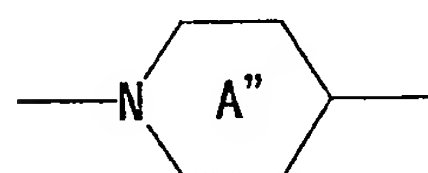
(8)  $Z^1$  および  $Z^2$  が結合手であり、 $Z^3$  が置換されていてもよい  $C_{1-3}$  アルキレンである前記 (1) 記載の化合物；

(9) 環 A が置換されていてもよいピペラジン環または置換されていてもよいペリジン環である前記 (1) 記載の化合物；

5 (10) 環 A が式



〔式中、環 A' はさらに置換基を有していてもよい。〕 または式



〔式中、環 A'' はさらに置換基を有していてもよい。〕 で表される環である前記

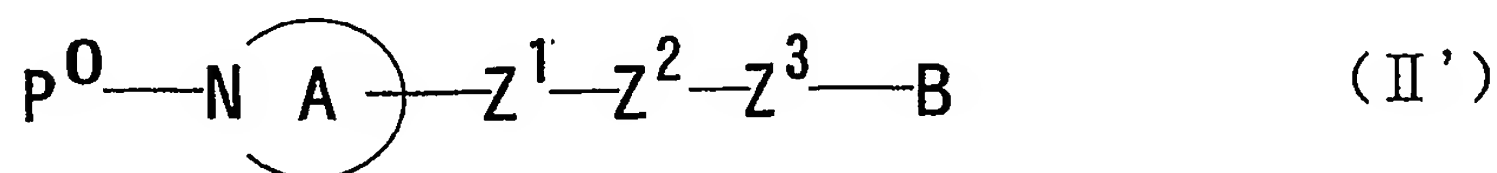
10 (1) 記載の化合物；

(11)  $R^5$  が水素原子である前記 (1) 記載の化合物；

(12) a が 2 である前記 (1) 記載の化合物；

(13) N-(4-((4-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)-1-ピペラジニル)メチル)-3-メチル-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン)-N-メチルアミン、  
 15 4-((4-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)-1-ピペラジニル)メチル)-3-メチル-1,3-チアゾール-2(3H)-イミン、N-(5-((1-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)-4-ピペリジニル)メチル)-3-メチル-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン)-N-メチルアミン、5-(1-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)-4-ピペリジニル)-3-メチル-1,3-チアゾール-2(3H)-イミン、  
 20 2-(2-((1-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)-4-ピペリジニル)イミノ)-1,3-チアゾール-3(2H)-イル)エタノールからなる群から選ばれた化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグ；

(14) 式 (II')



25 〔式中、 $P^0$  は水素原子またはイミノ基の保護基を示し、他の記号は前記 (1) 記載と同意義を示す。〕 で表される化合物またはその塩；

(15) 前記(1)または(2)記載の化合物を含有することを特徴とする医薬；

(16) 抗血液凝固剤である前記(15)記載の医薬；

(17) 活性化血液凝固第X因子阻害剤である前記(15)記載の医薬；

5 (18) 心筋梗塞、脳梗塞、深部静脈血栓症、肺血栓塞栓症または閉塞性動脈硬化症の予防・治療剤である前記(15)記載の医薬；

(19) エコノミークラス症候群、手術中・術後の血栓塞栓症、深部静脈血栓症の二次発症の予防・治療剤である前記(15)記載の医薬；

(20) 前記(1)記載の化合物またはそのプロドラッグの有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする哺乳動物における血液凝固の阻害方法；

10 (21) 前記(1)記載の化合物またはそのプロドラッグの有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする哺乳動物における活性化血液凝固第X因子の阻害方法；

(22) 前記(1)記載の化合物またはそのプロドラッグの有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする哺乳動物における心筋梗塞、脳梗塞、深部静脈血栓症、  
15 肺血栓塞栓症または閉塞性動脈硬化症の予防・治療方法；

(23) 血液凝固阻害のための医薬の製造のための前記(1)記載の化合物またはそのプロドラッグの使用；

(24) 活性化血液凝固第X因子阻害のための医薬の製造のための前記(1)記載の化合物またはそのプロドラッグの使用；

20 (25) 心筋梗塞、脳梗塞、深部静脈血栓症、肺血栓塞栓症または閉塞性動脈硬化症の予防・治療のための医薬の製造のための前記(1)記載の化合物またはそのプロドラッグの使用；などに関する。

25 前記式中、Rは置換されていてもよい環状の炭化水素基または置換されていてもよい複素環基（好ましくは、置換されていてもよいアリール基または置換されていてもよい芳香族複素環基）を示す。

Rで示される「置換されていてもよい環状の炭化水素基」における「環状の炭化水素基」としては、例えば、脂環式炭化水素基、アリール基等が挙げられ、なかでもアリール基等が好ましい。

環状の炭化水素基の例としての「脂環式炭化水素基」としては、例えば、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、シクロアルカジエニル基等の飽和又は不飽和の脂環式炭化水素基が挙げられる。

ここで、「シクロアルキル基」としては、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル等の $C_{3-9}$ シクロアルキル等(好ましくは、 $C_{5-7}$ シクロアルキル基等)が挙げられる。

「シクロアルケニル基」として、例えば、2-シクロペンテン-1-イル、3-シクロペンテン-1-イル、2-シクロヘキセン-1-イル、3-シクロヘキセン-1-イル、1-シクロブテン-1-イル、1-シクロペンテン-1-イル、1-シクロヘキセン-1-イル、1-シクロヘプテン-1-イル等の $C_{3-9}$ シクロアルケニル基等(好ましくは、 $C_{5-7}$ シクロアルケニル基等)が挙げられる。

「シクロアルカジエニル基」としては、例えば、2,4-シクロペンタジエン-1-イル、2,4-シクロヘキサジエン-1-イル、2,5-シクロヘキサジエン-1-イル等の $C_{4-6}$ シクロアルカジエニル基等が挙げられる。

環状の炭化水素基の例としての「アリール基」としては、単環式又は縮合多環式芳香族炭化水素基が挙げられ、例えば、フェニル、ナフチル、アントリル、フェナントリル、アセナフチレニル等の $C_{6-14}$ アリール基等が好ましく、中でもフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等が特に好ましい。

また、環状の炭化水素基の例としては、1,2-ジヒドロナフチル、1,2,3,4-テトラヒドロナフチル、インデニル、ジヒドロベンゾシクロヘプテニル、フルオレニルなどのように、上記した脂環式炭化水素基および芳香族炭化水素基を構成する環から選ばれる同一または異なった2~3個の環(好ましくは2種以上の環)の縮合から誘導される二環式または三環式炭化水素基などが挙げられる。

Rで示される「置換されていてもよい複素環基」における「複素環基」としては、例えば、環系を構成する原子(環原子)として、酸素原子、硫黄原子および窒素原子等から選ばれたヘテロ原子1ないし3種(好ましくは1ないし2種)を少なくとも1個(好ましくは1ないし3個、さらに好ましくは1ないし2個)含

む芳香族複素環基、飽和あるいは不飽和の非芳香族複素環基（脂肪族複素環基）等が挙げられる。

該「芳香族複素環基」としては、例えば、フリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、1, 2, 3-オキサジアゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、フラザニル、1, 2, 3-チアジアゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、1, 2, 3-トリアゾリル、1, 2, 4-トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル等の5ないし6員の芳香族単環式複素環基、および、例えば、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾ〔b〕チエニル、インドリル、イソインドリル、1H-インダゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、1, 2-ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾピラニル、1, 2-ベンゾイソチアゾリル、1H-ベンゾトリアゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、ナフチリジニル、プリニル、プテリジニル、カルバゾリル、 $\alpha$ -カルボリニル、 $\beta$ -カルボリニル、 $\gamma$ -カルボリニル、アクリジニル、フェノキサジニル、フェノチアジニル、フェナジニル、フェノキサチイニル、チアントレニル、フェナトリジニル、フェナトロリニル、インドリジニル、ピロロ〔1, 2-b〕ピリダジニル、ピラゾロ〔1, 5-a〕ピリジル、イミダゾ〔1, 2-a〕ピリジル、イミダゾ〔1, 5-a〕ピリジル、イミダゾ〔1, 2-b〕ピリダジニル、イミダゾ〔1, 2-a〕ピリミジニル、1, 2, 4-トリアゾロ〔4, 3-a〕ピリジル、1, 2, 4-トリアゾロ〔4, 3-b〕ピリダジニル等の8～16員（好ましくは、10～12員）の芳香族縮合複素環基（好ましくは、前記した5ないし6員の芳香族単環式複素環基を構成する複素環1～2個（好ましくは、1個）がベンゼン環1～2個（好ましくは、1個）と縮合した複素環から誘導される複素環基、または前記した5ないし6員の芳香族単環式複素環基を構成する同一または異なった複素環2～3個（好ましくは、2個）が縮合した複素環から誘導される複素環基、より好ましくは前記した5ないし6員の芳香族単環式複素環基を構成する複素環がベンゼン環と縮合した複素環から誘導される複素環基、とりわけ好ましくはインドリル、ベ



ンゾフランイル、ベンゾ〔b〕チエニル、ベンゾピラニル等）等が挙げられる。

該「非芳香族複素環基」としては、例えば、オキシラニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフリル、チオラニル、ペリジル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル等の3～8員（好ましくは5～6員）の飽和あるいは不飽和（好ましくは飽和）の非芳香族単環式複素環基（脂肪族単環式複素環基）、1, 3-ジヒドロイソインドリル等のように前記した非芳香族単環式複素環基を構成する複素環1～2個（好ましくは、1個）がベンゼン環1～2個（好ましくは、1個）と縮合した複素環から誘導される複素環基、前記した非芳香族単環式複素環基を構成する複素環1～2個（好ましくは、1個）が前記した5ないし6員の芳香族単環式複素環基を構成する複素環1～2個（好ましくは、1個）と縮合した複素環から誘導される複素環基、あるいは1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリル等のように前記した芳香族単環式複素環基又は芳香族縮合複素環基の一部又は全部の二重結合が飽和した非芳香族複素環基等が挙げられる。

Rで示される「置換されていてもよい環状の炭化水素基」および「置換されていてもよい複素環基」における置換基としては、例えば、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよい複素環基、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいイミドイル（例えば、式-C(U')=N-U（式中、UおよびU'は水素原子またはイミドイルの置換基を示す（Uは好ましくは水素原子を示す））で表される基等）、置換されていてもよいアミジノ（例えば、式-C(NT'T')=N-T（式中、T、T'およびT'はそれぞれ水素原子またはアミジノの置換基を示す（Tは好ましくは水素原子を示す））で表される基等）、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいチオール基、エステル化もしくはアミド化されていてもよいカルボキシル、置換されていてもよいチオカルバモイル、置換されていてもよいスルファモイル基、ハロゲ



ン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等、好ましくは塩素、臭素等）、シア  
ノ、ニトロ、アシル基（カルボン酸由来のアシル、スルホン酸由来のアシル、ス  
ルフィン酸由来のアシル）等が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位  
置に1ないし5個（好ましくは1ないし3個）置換していてもよい。また、Rで  
5 示される「置換されていてもよい環状の炭化水素基」および「置換されていても  
よい複素環基」は、オキソ基またはチオキソ基を有していてもよく、例えば、R  
がベンゾピラニルである場合、Rはベンゾ- $\alpha$ -ピロニル、ベンゾ- $\gamma$ -ピロニ  
ルなどを形成していてもよい。

10 Rで示される「置換されていてもよい環状の炭化水素基」および「置換されて  
いてもよい複素環基」における置換基としての「置換されていてもよいアリール」  
における「アリール」としては、例えば、フェニル、ナフチル、アントリル、フ  
エナントリル、アセナフチレニル等のC<sub>6-14</sub>アリール等が挙げられる。ここで、  
アリールが有していてもよい置換基としては、低級アルコキシ基（例、メトキシ、  
15 エトキシ、プロポキシ等のC<sub>1-6</sub>アルコキシ等）、ハロゲン原子（例、フッ素、  
塩素、臭素、ヨウ素等）、低級アルキル（例、メチル、エチル、プロピル等のC<sub>1-6</sub>  
アルキル等）、低級アルケニル（例、ビニル、アリル等のC<sub>2-6</sub>アルケニル等）、  
低級アルキニル（例、エチニル、プロパルギル等のC<sub>2-6</sub>アルキニル等）、置換  
されていてもよいアミノ、置換されていてもよい水酸基、シアノ基、置換されて  
20 いてもよいアミジノ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル基（例、メトキシ  
カルボニル、エトキシカルボニル等のC<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル等）、置換さ  
れていてもよいカルバモイル基（例、5ないし6員の芳香族単環式複素環基（例、  
ピリジニルなど）で置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキルまたはアシル（例、ホル  
ミル、C<sub>2-6</sub>アルカノイル、ベンゾイル、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>  
25 アルコキシカルボニル、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル、  
ベンゼンスルホニル等）で置換されていてもよいカルバモイル基、1-アゼチジ  
ニルカルボニル、1-ピロリジニルカルボニル、ピペリジノカルボニル、モルホ  
リノカルボニル、チオモルホリノカルボニル（硫黄原子は酸化されていてもよい）、  
1-ピペラジニルカルボニル等）等が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可

能な位置に1ないし3個置換していてもよい。

Rで示される「置換されていてもよい環状の炭化水素基」および「置換されていてもよい複素環基」における置換基としての「置換されていてもよいアリール」における置換基としての「置換されていてもよいアミノ」、「置換されていてもよい水酸基」および「置換されていてもよいアミジノ」としては、後述するRで示される「置換されていてもよい環状の炭化水素基」および「置換されていてもよい複素環基」における置換基としての「置換されていてもよいアミノ」、「置換されていてもよい水酸基」および「置換されていてもよいアミジノ」と同様の基などが挙げられる。

Rで示される「置換されていてもよい環状の炭化水素基」および「置換されていてもよい複素環基」における置換基としての「置換されていてもよいアルキル」における「アルキル」としては、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、1-メチルプロピル、n-ヘキシル、イソヘキシル、1,1-ジメチルブチル、2,2-ジメチルブチル、3,3-ジメチルブチル、3,3-ジメチルプロピル等の $C_{1-6}$ アルキル等が挙げられる。ここで、アルキルの置換基としては、前記した「置換されていてもよいアリール」におけるアリールが有していてもよい置換基と同様な数の同様の基、およびオキソ基、チオキソ基などが挙げられる。

Rで示される「置換されていてもよい環状の炭化水素基」および「置換されていてもよい複素環基」における置換基としての「置換されていてもよいアルケニル」における「アルケニル」としては、例えば、ビニル、アリル、イソプロペニル、2-メチルアリル、1-プロペニル、2-メチルー1-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-エチルー1-ブテニル、2-メチルー2-ブテニル、3-メチルー2-ブテニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、4-メチルー3-ペンテニル、1-ヘキセニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル、5-ヘキセニル等の $C_{2-6}$ アルケニル等が挙げられる。ここで、アルケニルの置換基としては、前記し

た「置換されていてもよいアリール」におけるアリールが有していてもよい置換基と同様な数の同様の基、およびオキソ基、チオキソ基などが挙げられる。

Rで示される「置換されていてもよい環状の炭化水素基」および「置換されていてもよい複素環基」における置換基としての「置換されていてもよいアルキニル」における「アルキニル」としては、例えば、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、3-ペンチニル、4-ペンチニル、1-ヘキシニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、4-ヘキシニル、5-ヘキシニル等の $C_{2-6}$ アルキニルが挙げられる。ここで、アルキニルの置換基としては、前記した「置換されていてもよいアリール」におけるアリールが有していてもよい置換基と同様な数の同様の基、およびオキソ基、チオキソ基などが挙げられる。

Rで示される「置換されていてもよい環状の炭化水素基」および「置換されていてもよい複素環基」における置換基としての「置換されていてもよいシクロアルキル」における「シクロアルキル」としては、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル等の $C_{3-7}$ シクロアルキル等が挙げられる。ここで、シクロアルキルの置換基としては、前記した「置換されていてもよいアリール」が有していてもよい置換基と同様な数の同様の基、およびオキソ基、チオキソ基などが挙げられる。

Rで示される「置換されていてもよい環状の炭化水素基」および「置換されていてもよい複素環基」における置換基としての「置換されていてもよいシクロアルケニル」における「シクロアルケニル」としては、例えば、シクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル等の $C_{3-6}$ シクロアルケニル等が挙げられる。ここで、置換されていてもよいシクロアルケニルの置換基としては、前記した「置換されていてもよいアリール」におけるアリールが有していてもよい置換基と同様な数の同様の基、およびオキソ基、チオキソ基などが挙げられる。

Rで示される「置換されていてもよい環状の炭化水素基」および「置換されて

いてもよい複素環基」における置換基としての「置換されていてもよい複素環基」における「複素環基」としては、Rで示される「置換されていてもよい複素環基」における複素環基と同様の基などが挙げられる。

5 該「置換されていてもよい複素環基」における複素環基が有していてもよい置換基としては、前記した「置換されていてもよいアリール」におけるアリールが有していてもよい置換基と同様な数の同様な基、およびオキソ基、チオキソ基などが挙げられる。

10 Rで示される「置換されていてもよい環状の炭化水素基」および「置換されていてもよい複素環基」における置換基としての「置換されていてもよいアミノ」、「置換されていてもよいイミドイル」、「置換されていてもよいアミジノ」、「置換されていてもよい水酸基」および「置換されていてもよいチオール基」における置換基としては、例えば、ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）およびハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ（例、メトキシ、エトキシ、  
15 トリフルオロメトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、トリクロロメトキシ、2, 2, 2-トリクロロエトキシ等）から選ばれた置換基で置換されていてもよい低級アルキル（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等の $C_{1-6}$ アルキル等）、アシル（ $C_{1-6}$ アルカノイル（例、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ピバロイル等）、ベンゾイル、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル（例、メタンスルホニル等）、ベンゼンスルホニル等）、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、トリフルオロメトキシカルボニル、2, 2, 2-トリフルオロエトキシカルボニル、トリクロロメトキシカルボニル、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル等）、フェニルで置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル（例、ベンジルオキシカルボニル等）、  
20 複素環基（Rで示される「置換されていてもよい複素環基」における「複素環基」と同様な基など）等が挙げられる。置換基としての「置換されていてもよいアミノ」における「アミノ」は、置換されていてもよいイミドイル（例、 $C_{1-6}$ アルキルイミドイル（例、ホルミルイミドイル、アセチルイミドイルなど）、 $C_{1-6}$

25

アルコキシイミドイル、 $C_{1-6}$ アルキルチオイミドイル、アミジノ等)、1~2  
個の $C_{1-6}$ アルキルで置換されていてもよいアミノなどで置換されていてもよく、  
また、2個の置換基が窒素原子と一緒になって環状アミノを形成する場合もあり、  
この様な場合の環状アミノとしては、例えば、1-アゼチジニル、1-ピロリジ  
5 ニル、ピペリジノ、チオモルホリノ、モルホリノ、1-ピペラジニルおよび4位  
に低級アルキル(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*t*-  
ブチル、ペンチル、ヘキシル等の $C_{1-6}$ アルキル等)、アラルキル(例、ベンジ  
ル、フェネチル等の $C_{7-10}$ アラルキル等)、アリール(例、フェニル、1-ナフ  
チル、2-ナフチル等の $C_{6-10}$ アリール等)等を有していてもよい1-ピペラジ  
10 ニル、1-ピロリル、1-イミダゾリル等の3~8員(好ましくは5~6員)の  
環状アミノなどが挙げられる。

Rで示される「置換されていてもよい環状の炭化水素基」および「置換されて  
いてもよい複素環基」における置換基としての「エステル化もしくはアミド化さ  
15 れられていてもよいカルボキシル」としては、遊離のカルボキシル、エステル化され  
たカルボキシル、アミド化されたカルボキシルが挙げられる。

該「エステル化されたカルボキシル」としては、例えば、低級アルコキシカル  
ボニル、アリールオキシカルボニル、アラルキルオキシカルボニル等が挙げられ  
る。

20 該「低級アルコキシカルボニル」としては、例えば、メトキシカルボニル、エ  
トキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキ  
シカルボニル、イソブトキシカルボニル、*sec*-ブトキシカルボニル、*tert*-ブト  
キシカルボニル、ペンチルオキシカルボニル、イソペンチルオキシカルボニル、  
ネオペンチルオキシカルボニル等の $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル等が挙げられ、  
25 中でもメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル等の $C_{1-3}$   
 $C_{1-3}$ アルコキシカルボニル等が好ましい。

該「アリールオキシカルボニル」としては、例えば、フェノキシカルボニル、  
1-ナフトキシカルボニル、2-ナフトキシカルボニル等の $C_{6-10}$ アリールオキ  
シーカルボニル等が好ましい。



該「アラルキルオキシカルボニル」としては、例えば、ベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニル等の $C_{7-10}$ アラルキルオキシカルボニル等（好ましくは、 $C_{6-10}$ アリール- $C_{1-4}$ アルコキシカルボニルなど）が好ましい。

5 該「アリールオキシカルボニル」、「アラルキルオキシカルボニル」は置換基を有していてもよく、その置換基としては、前記したN-モノ置換カルバモイルの置換基の例としてのアリール、アラルキルの置換基として挙げた基と同様の基などが同様な数用いられる。

10 該「アミド化されたカルボキシル」としては、無置換のカルバモイルのほか、N-モノ置換カルバモイルおよびN,N-ジ置換カルバモイルが挙げられる。

該「N-モノ置換カルバモイル」の置換基としては、例えば、低級アルキル（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等の $C_{1-6}$ アルキル等）、低級アルケニル（例、ビニル、アリル、イソプロペニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル等の $C_{2-6}$ アルケニル等）、シクロアルキル（例、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等の $C_{3-6}$ シクロアルキル等）、アリール（例、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等の $C_{6-10}$ アリール等）、アラルキル（例、ベンジル、フェネチル等の $C_{7-10}$ アラルキル、好ましくはフェニル- $C_{1-4}$ アルキル等）、アリールアルケニル（例、シンナミル等の $C_{8-10}$ アリールアルケニル、好ましくはフェニル- $C_{2-4}$ アルケニル等）、複素環基（例えば、前記したRで示される「置換されていてもよい複素環基」における「複素環基」と同様の基など）、1~2個の $C_{1-6}$ アルキルで置換されていてもよいアミノ等が挙げられる。

15 該低級アルキル、低級アルケニル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、アリールアルケニル、複素環基は置換基を有していてもよく、その置換基としては、例えば、水酸基、置換されていてもよいアミノ（該アミノは、例えば、低級アルキル（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等の $C_{1-6}$ アルキル等）、アシル（例、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ピバロイル等の $C_{1-6}$ アルカノイル、ベンゾイル等）、

20

25



カルボキシル、 $C_{1-6}$ -アルコキシカルボニル等の1又は2個を置換基として有していてもよい。]、ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、ニトロ基、シアノ基、1ないし5個のハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）で置換されていてもよい低級アルキル、1ないし5個のハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）で置換されていてもよい低級アルコキシ等が挙げられる。該低級アルキルとしては、例えば、メチル、エチル、 $n$ -プロピル、イソプロピル、 $n$ -ブチル、イソブチル、 $sec$ -ブチル、 $tert$ -ブチル、ペンチル、ヘキシル等の $C_{1-6}$ アルキル等が挙げられ、特にメチル、エチル等が好ましい。該低級アルコキシとしては、例えば、メトキシ、エトキシ、 $n$ -プロポキシ、イソプロポキシ、 $n$ -ブトキシ、イソブトキシ、 $sec$ -ブトキシ、 $tert$ -ブトキシ等の $C_{1-6}$ アルコキシ等が挙げられ、特にメトキシ、エトキシ等が好ましい。また、これらの置換基は、同一または異なって1または2ないし3個（好ましくは1または2個）置換しているのが好ましい。

該「N,N-ジ置換カルバモイル」としては、窒素原子上に2個の置換基を有するカルバモイル基を意味し、該置換基の一方の例としては上記した「N-モノ置換カルバモイル」における置換基と同様のものが挙げられ、他方の例としては、例えば、低級アルキル（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、 $tert$ -ブチル、ペンチル、ヘキシル等の $C_{1-6}$ アルキル等）、 $C_{3-6}$ シクロアルキル（例、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等）、 $C_{7-10}$ アラルキル（例、ベンジル、フェネチル等、好ましくはフェニル- $C_{1-4}$ アルキル等）等が挙げられる。また、2個の置換基が窒素原子と一緒になって環状アミノを形成する場合もあり、この様な場合の環状アミノカルバモイルとしては、例えば、1-アゼチジニルカルボニル、1-ピロリジニルカルボニル、ピペリジノカルボニル、モルホリノカルボニル、チオモルホリノカルボニル（硫黄原子は酸化されていてもよい）、1-ピペラジニルカルボニルおよび4位に低級アルキル（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、 $tert$ -ブチル、ペンチル、ヘキシル等の $C_{1-6}$ アルキル等）、アラルキル（例、ベンジル、フェネチル等の $C_{7-10}$ アラルキル等）、アリール（例、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等の $C_{6-10}$ アリール等）等を有していてもよい1-ピペラジニルカル

ボニル等の3～8員（好ましくは5～6員）の環状アミノカルボニルなどが挙げられる。

Rで示される「置換されていてもよい環状の炭化水素基」および「置換されていてもよい複素環基」における置換基としての「置換されていてもよいチオカルバモイル」および「置換されていてもよいスルファモイル」における置換基としては、前記した「置換されていてもよいカルバモイル」における置換基と同様の基などが挙げられる。

Rで示される「置換されていてもよい環状の炭化水素基」および「置換されていてもよい複素環基」における置換基としてのアシルとしては、カルボン酸由来のアシル、スルホン酸由来のアシル、スルフィン酸由来のアシルなどが挙げられる。

該「カルボン酸由来のアシル」としては、水素原子、低級アルキル（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等の $C_{1-6}$ アルキル等）、低級アルケニル（例、ビニル、アリル、イソプロペニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル等の $C_{2-6}$ アルケニル等）、シクロアルキル（例、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等の $C_{3-6}$ シクロアルキル等）、アリール（例、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等の $C_{6-10}$ アリール等）、アラルキル（例、ベンジル、フェネチル等の $C_{7-10}$ アラルキル、好ましくはフェニル- $C_{1-4}$ アルキル等）、アリールアルケニル（例、シンナミル等の $C_{8-10}$ アリールアルケニル、好ましくはフェニル- $C_{2-4}$ アルケニル等）などとカルボニルとが結合した基などが挙げられ、好ましくは、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ピバロイル等の $C_{1-6}$ アルカノイル、ベンゾイル等が挙げられる。

該「スルホン酸由来のアシル」としては、カルボニルと結合して前記した「カルボン酸由来のアシル」を形成する基とスルホニルとが結合した基などが挙げられ、好ましくは、メタンスルホニル、エタンスルホニル等の $C_{1-6}$ アルキルスルホニル、ベンゼンスルホニル、トルエンスルホニル等が挙げられる。

該「スルフィン酸由来のアシル」としては、カルボニルと結合して前記した「カ

ルボン酸由来のアシル」を形成する基とスルフィニルとが結合した基などが挙げられ、好ましくは、メタンスルフィニル、エタンスルフィニル等の $C_{1-6}$ アルキルスルホニル等が挙げられる。

Rで示される「置換されていてもよい環状の炭化水素基」および「置換されていてもよい複素環基」における置換基はホスホノ基（例えば、ジメチルホスホノ、ジエチルホスホノ、ジイソプロピルホスホノ、ジブチルホスホノ、2-オキシド-1,3,2-ジオキサホスフィナン-2-イルなどの、環を形成していてもよい（モノ-もしくはジ- $C_{1-4}$ アルキル）ホスホノなど）であってもよい。

Rとしては、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{2-6}$ アルキニル、置換されていてもよいアミノ、ニトロ、シアノ、置換されていてもよいアミジノおよびエステル化もしくはアミド化されていてもよいカルボキシルから選ばれた置換基で置換されていてもよいアリール基；またはハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{2-6}$ アルキニル、置換されていてもよいアミノ、ニトロ、シアノ、置換されていてもよいアミジノおよびエステル化もしくはアミド化されていてもよいカルボキシルから選ばれた置換基で置換されていてもよい複素環基が好ましい。

なかでも、Rとしては、置換されていてもよいアリールが好ましく、なかでも、ハロゲン原子または $C_{2-4}$ アルケニル（好ましくは、ハロゲン原子）で置換されていてもよいアリール（好ましくは、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等の $C_{6-14}$ アリール等）が好ましい。

また、Rとしては、置換されていてもよい複素環基が好ましく、なかでも、ハロゲン原子で置換されていてもよい複素環基（好ましくは、インドリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ベンゾピラニル等、さらに好ましくはインドリル）が好ましい。

とりわけ、Rとしては、ハロゲン原子で置換されていてもよいナフチルが好ましい。

前記式中、Xは結合手または置換されていてもよい二価の鎖状の炭化水素基を

示す。

Xで示される「置換されていてもよい二価の鎖状の炭化水素基」における「二価の鎖状の炭化水素基」としては、例えば、 $C_{1-6}$ アルキレン（例えば、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン等）、 $C_{2-6}$ アルケニレン（例えば、ビニレン、プロピレン、1-または2-ブテニレン、ブタジエニレン等）および $C_{2-8}$ アルキニレン（例えば、エチニレン、1-または2-プロピニレン、1-または2-ブチニレン等）等が挙げられる。

Xで示される「置換されていてもよい二価の鎖状の炭化水素基」における「二価の鎖状の炭化水素基」が有していてもよい置換基としては、例えば、前記したRで示される「置換されていてもよい環状の炭化水素基」の「環状の炭化水素基」が有していてもよい置換基と同様の基などが挙げられ、これらの置換基は置換可能な任意の位置に1ないし3個置換していてもよい。

Xとしては、例えば、結合手または $C_{1-6}$ アルケニレンなどが好ましく、なかでも、結合手がより好ましい。

前記式中、X'は結合手または $-N(R^5)-$ を示し、ここで $R^5$ としては、水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、エステル化もしくはアミド化されたカルボキシル基またはアシル基などが挙げられる。

$R^5$ で示される「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」としては、例えば、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、アラルキルなどが挙げられる。

該アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキルおよびシクロアルケニルとしては、それぞれ、前記したRで示される「置換されていてもよい環状の炭化水素基」における置換基としての「置換されていてもよいアルキル」、「置換されていてもよいアルケニル」、「置換されていてもよいアルキニル」、「置換されていてもよいアリール」、「置換されていてもよいシクロアルキル」および「置換されていてもよいシクロアルケニル」におけるアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、シクロアルキルおよびシクロアルケニルと同様の基などが挙げられる。

該アラルキルとしては、例えばベンジル、フェネチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチルなどのフェニル-C<sub>1-6</sub>アルキル基および、例えば(1-ナフチル)メチル、2-(1-ナフチル)エチル、2-(2-ナフチル)エチルなどのナフチル-C<sub>1-6</sub>アルキル基などのC<sub>7-16</sub>アラルキル基などが挙げられる。

5 R<sup>5</sup>で示される「置換されていてもよい炭化水素基」における置換基としては、前記したRで示される「置換されていてもよい環状の炭化水素基」における置換基と同様の基などが挙げられ、なかでも、低級アルキル(例、メチル、エチル、プロピル等のC<sub>1-6</sub>アルキル等)、低級アルケニル(例、ビニル、アリル(allyl)等のC<sub>2-6</sub>アルケニル等)、低級アルキニル(例、エチニル、プロパルギル等のC<sub>2-6</sub>アルキニル等)、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよい水  
10 酸基、ハロゲン原子、シアノ基、置換されていてもよいアミジノ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル(例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル等のC<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル等)、置換されていてもよいカルバモイル基(例、C<sub>1-6</sub>アルキルまたはアシル(例、ホルミル、C<sub>2-6</sub>アルカノイル、ベンゾイル、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル、ハロゲン化されてい  
15 てもよいC<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル、ベンゼンスルホニル等)で置換されていてもよいカルバモイル基等)またはオキソ基などが好ましく、これらの置換基は置換可能な任意の位置に1ないし3個置換していてもよい。

R<sup>5</sup>で示される「エステル化もしくはアミド化されたカルボキシル基」として  
20 は、Rで示される「置換されていてもよい環状の炭化水素基」における置換基としての「エステル化もしくはアミド化されたカルボキシル基」と同様の基などが挙げらる。

R<sup>5</sup>で示されるアシル基としては、Rで示される「置換されていてもよい環状の炭化水素基」における置換基としてのアシル基と同様の基などが挙げられる。

25 R<sup>5</sup>としては、水素原子、置換されていてもよい低級アルキル(例えば、カルバモイル、アミノ、水酸基またはハロゲン原子などで置換されていてもよい、メチル、エチル、プロピル等のC<sub>1-6</sub>アルキル等)、置換されていてもよい低級アルケニル(例えば、カルバモイル、アミノ、水酸基またはハロゲン原子などで置換されていてもよい、ビニル、アリル(allyl)等のC<sub>2-6</sub>アルケニル等)、置換さ



れていてもよい低級アルキニル（例えば、カルバモイル、アミノ、水酸基またはハロゲン原子などで置換されていてもよい、エチニル、プロパルギル等の $C_{2-6}$ アルキニル等）などが好ましく、なかでも、水素原子またはカルバモイルで置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル（特に、水素原子）が好ましい。

5       また、 $R^5$ はXにおける二価の鎖状の炭化水素基が有する置換基または環Aの置換基と結合して環を形成していてもよい。環としては、後述する $R^2$ が $R^1$ または $R^4$ と、 $R^3$ が $R^4$ と互いに結合して形成する「環」と同様の環などが挙げられる。

10       X' としては結合手が好ましい。

前記式中、Yは置換されていてもよい二価の炭化水素基（好ましくは置換されていてもよい二価の鎖状の炭化水素基）を示す。

15       Yで示される「置換されていてもよい二価の炭化水素基」における「二価の炭化水素基」としては、「二価の鎖状の炭化水素基」、「二価の環状の炭化水素基」、およびこれらの組み合わせからなる二価の炭化水素基などが挙げられる。

該「二価の鎖状の炭化水素基」としては、例えば、前記したXで示される「置換されていてもよい二価の鎖状の炭化水素基」における「二価の鎖状の炭化水素基」と同様の基などが挙げられる。

20       該「二価の環状の炭化水素基」としては、例えば、前記したRで示される「置換されていてもよい環状の炭化水素基」における「環状の炭化水素基」の任意の水素原子を1個除去して形成される「二価の環状の炭化水素基」などが挙げられるが、なかでも2価のアリール基、とりわけフェニレン基などが好ましく、該フェニレン基としては、1, 2-フェニレン、1, 3-フェニレンまたは1, 4-  
25       フェニレンなどが挙げられる。

Yで示される「置換されていてもよい二価の炭化水素基」における二価の炭化水素基が有していてもよい置換基としては、例えば、前記したRで示される「置換されていてもよい環状の炭化水素基」における置換基と同様の基などが挙げられるが、なかでも、低級アルキル（例、メチル、エチル、プロピル等の $C_{1-6}$ ア



ルキル等)、低級アルケニル(例、ビニル、アリル等の $C_{2-6}$ アルケニル等)、  
低級アルキニル(例、エチニル、プロパルギル等の $C_{2-6}$ アルキニル等)、置換  
されていてもよいアミノ、置換されていてもよい水酸基、シアノ基、置換されて  
いてもよいアミジノ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル(例、メトキシカル  
5 ボニル、エトキシカルボニル等の $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル等)、置換され  
ていてもよいカルバモイル基(例、 $C_{1-6}$ アルキルまたはアシル(例、ホルミル、  
 $C_{2-6}$ アルカノイル、ベンゾイル、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ  
カルボニル、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキルスルホニル、ベンゼン  
スルホニル等)で置換されていてもよいカルバモイル基等)またはオキソ基等が  
10 好ましく、これらの置換基は置換可能な任意の位置に1ないし3個置換していてもよい。

Yとしては、置換されていてもよい二価の鎖状の炭化水素基が好ましく、なか  
でも置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキレン(特にエチレンなど)が好ましい。Y  
としては、水酸基で置換された $C_{1-3}$ アルキレンも好ましい。

15 前記式中、Y'は結合手または $-(=O)-$ (カルボニル)を示す。

Y'としては $-(=O)-$ が好ましい。

20 式(I)で表される化合物としては、Xが結合手であり、X'が結合手であり、  
Yが置換されていてもよい $C_{1-3}$ アルキレン(好ましくは、Yが水酸基で置換され  
た $C_{1-3}$ アルキレン)であり、Y'が $-C(=O)-$ である化合物が好ましい。

前記式中、環Aは置換されていてもよい含窒素複素環を示す。

25 環Aで示される「置換されていてもよい含窒素複素環」における「含窒素複素  
環」としては、前記したRで示される「置換されていてもよい複素環基」を構成  
する「複素環」として例示されたものの中で、少なくとも1個の窒素原子を含有  
するものなど、例えば環系を構成する原子(環原子)として、少なくとも1個の  
窒素原子を含有し、さらに酸素原子、硫黄原子および窒素原子等から選ばれたヘ  
テロ原子1ないし3種(好ましくは1ないし2種)を1ないし3個(好ましくは

1 ないし 2 個) 含有していてもよい含窒素芳香族複素環、飽和あるいは不飽和の含窒素非芳香族複素環 (含窒素脂肪族複素環) 等が挙げられるが、含窒素脂肪族複素環 (含窒素非芳香族複素環) 等が好ましく用いられる。

環 A で示される「置換されていてもよい含窒素複素環」における「含窒素複素環」としては、  
5 「単環の 5 ～ 12 員含窒素複素環」が好ましい。

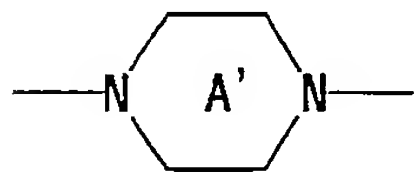
該「含窒素脂肪族複素環」としては、例えばアゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピペラジン、ホモピペラジン等の 3 ～ 8 員 (好ましくは 5 ～ 6 員) の飽和あるいは不飽和 (好ましくは飽和) の単環の含窒素脂肪族複素環などのように、前記した R としての芳香族単環式複素環基および  
10 芳香族縮合複素環基を構成する「芳香族複素環」として例示されたものの中で、少なくとも 1 個の窒素原子を含有する「含窒素芳香族複素環」の一部又は全部の二重結合が飽和した含窒素脂肪族複素環などが挙げられるが、なかでも、ピペラジン、ピペリジンなどが好ましく用いられる。

環 A で示される「置換されていてもよい含窒素複素環」における「含窒素複素環」が有していてもよい置換基としては、前記した R で示される「置換されていてもよい複素環基」における「複素環基」が有していてもよい置換基と同様の基などが挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に 1 ないし 5 個 (好ましくは、1 ないし 3 個) 置換していてもよい。

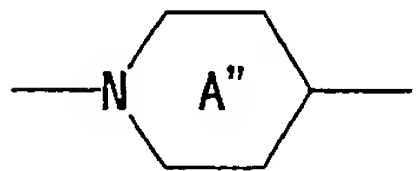
20 環 A としては置換されていてもよいピペラジン環または置換されていてもよいピペリジン環が好ましく、なかでも、式 (I) における式



が、式



25 [式中、環 A' はさらに置換基を有していてもよい。] または式



〔式中、環A”はさらに置換基を有していてもよい。〕であることが好ましい。

前記式中、 $Z^1$ および $Z^3$ はそれぞれ独立しては結合手または置換されていてもよい二価の鎖状の炭化水素基を示す。

5  $Z^1$ および $Z^3$ でそれぞれ示される「置換されていてもよい二価の鎖状の炭化水素基」における「二価の鎖状の炭化水素基」としては、Xで示される「置換されていてもよい二価の鎖状の炭化水素基」における「二価の鎖状の炭化水素基」と同様の基などが挙げられる。

10  $Z^1$ および $Z^3$ でそれぞれ示される「置換されていてもよい二価の鎖状の炭化水素基」における置換基としては、Xで示される「置換されていてもよい二価の鎖状の炭化水素基」における置換基と同様な数の同様の基などが挙げられる。

$Z^1$ および $Z^3$ としては、それぞれ、結合手またはメチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレンなどの $C_{1-6}$ アルキレンなどが好ましい。

15 前記式中、 $Z^2$ は結合手または $-N(R^6)-$ を示し、ここで $R^6$ は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基またはアシル基を示す。

$R^6$ で示される「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」としては、例えば、前記した $R^5$ で示される「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」と同様の基などが挙げられる。

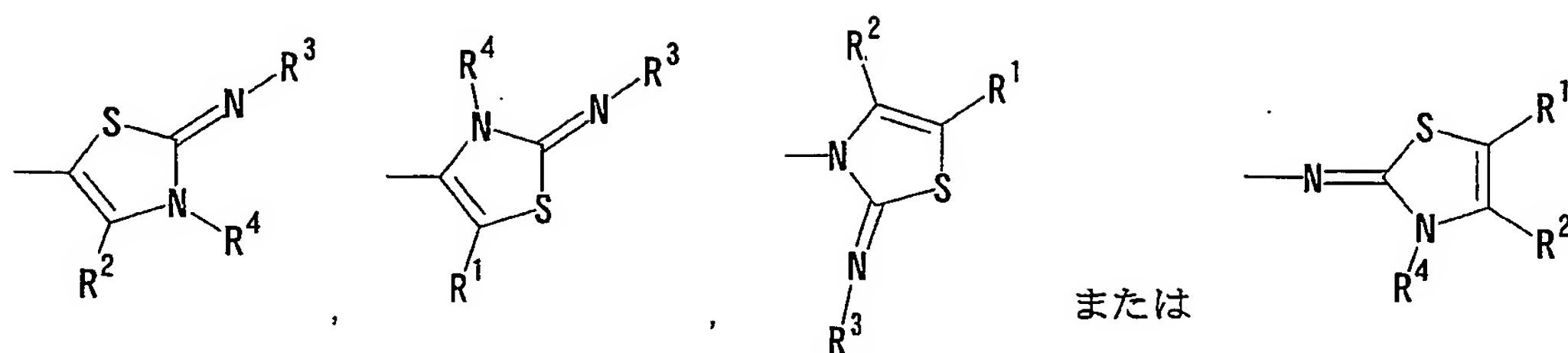
20  $R^6$ で示される「置換されていてもよい炭化水素基」における置換基としては、前記した $R^5$ で示される「置換されていてもよい炭化水素基」における置換基と同様な数の同様の基などが挙げられる。

$R^6$ で示されるアシル基としては、 $R^5$ で示されるアシル基と同様の基などが挙げられる。

25  $Z^2$ としては、結合手などが好ましい。

式(I)で表される化合物としては、 $Z^1$ および $Z^2$ が結合手であり、 $Z^3$ が置換されていてもよい $C_{1-3}$ アルキレンである化合物が好ましい。

前記式中、Bは式



で表される基を示し、ここで、 $R^1$ および $R^2$ はそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよいアルコキシ基、エステル化もしくはアミド化されていてもよいカルボキシル基、アシル基または置換されていてもよいアミノ基を示し、 $R^3$ は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、エステル化もしくはアミド化されていてもよいカルボキシル基またはアシル基を示し、 $R^4$ は置換されていてもよい炭化水素基を示し、 $R^2$ は $R^1$ または $R^4$ と、 $R^3$ は $R^4$ とそれぞれ互いに結合して置換されていてもよい環を形成していてもよい。

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ で示される「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」としては、それぞれ、例えば、前記した $R^5$ で示される「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」と同様の基などが挙げられ、該「炭化水素基」が有していてもよい置換基としては、前記した $R^5$ で示される「置換されていてもよい炭化水素基」における置換基と同様な数の同様の基などが挙げられる。

$R^1$ 、 $R^2$ で示される「置換されていてもよいアルコキシ基」のアルコキシ基としては、 $C_{1-6}$ の低級アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、イソプロポキシ等）が挙げられる。

$R^1$ 、 $R^2$ で示される「置換されていてもよいアルコキシ基」におけるアルコキシ基が有していてもよい置換基としては、前記した $R^5$ で示される「置換されていてもよい炭化水素基」における置換基と同様な数の同様の基などが挙げられる。

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ で示されるアシル基としては、 $R$ で示される「置換されていてもよい環状の炭化水素基」における置換基としてのアシル基と同様の基などが挙

げられる。

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ で示される「エステル化もしくはアミド化されていてもよいカルボキシル基」としては、前記したRで示される「置換されていてもよい環状の炭化水素基」における置換基としての「エステル化もしくはアミド化されていてもよいカルボキシル」と同様の基などが挙げられる。

$R^2$ が $R^1$ または $R^4$ と、 $R^3$ が $R^4$ とそれぞれ互いに結合して形成していてもよい「置換されていてもよい環」における「環」は、同素環または複素環のいずれであってもよい。

該「同素環または複素環」には、例えば、(i)炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれた1種または2種のヘテロ原子を、好ましくは1個ないし3個含む芳香族複素環または非芳香族複素環、および(ii)炭素原子からなる環状炭化水素（同素環）などが含まれる。

該「芳香族複素環」としては、例えば、炭素原子以外に、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれたヘテロ原子を1個ないし3個含む5ないし6員の芳香族複素環（例えば、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、トリアゾール、チオフェン、フラン、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾールおよびイソオキサゾール環など）などが挙げられる。

該「非芳香族複素環」としては、例えば、炭素原子以外に、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれたヘテロ原子を1個ないし3個含む5ないし9員（好ましくは5または6員）の非芳香族複素環（例えば、テトラヒドロピリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピラジン、テトラヒドロピリミジン、テトラヒドロピリダジン、ジヒドロピラン、ジヒドロピロール、ジヒドロチオフェン、ジヒドロフラン、ピペリジン、ピペラジン、ヘキサヒドロピリミジン、ヘキサヒドロピリダジン、テトラヒドロピラン、モルホリン、ピロリジン、ピラゾリン、イミダゾリジン、チアゾリン、イソチアゾリン、オキサゾリン、イソオキサゾリン、ピラゾリジン、テトラヒドロチオフェン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール、テトラヒドロオキサゾール、テトラヒ



ドロイソキサゾール環など)などが挙げられる。

該「環状炭化水素(同素環)」としては、例えば、3ないし10員(好ましくは、5ないし9員、より好ましくは5または6員)の環状炭化水素などが挙げられ、例えば、ベンゼン、 $C_{3-10}$ シクロアルケン(例えば、シクロブテン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロオクテンなど)、 $C_{3-10}$ シクロアルカン(例えば、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタンなど)などが挙げられる。シクロアルケンとしては、 $C_{5-6}$ シクロアルケン(例えば、シクロペンテン、シクロヘキセンなど)などが好ましく、シクロアルカンとしては $C_{5-6}$ シクロアルカン(例えば、シクロヘキサン、シクロペンタンなど)などが好ましい。

$R^2$ が $R^1$ または $R^4$ と、 $R^3$ が $R^4$ と互いに結合して形成する「環」としては、例えば、炭素原子以外に窒素原子を1個ないし2個(好ましくは2個)含む5ないし9員(好ましくは5または6員)の非芳香族複素環が好ましく、なかでも、テトラヒドロピリジン、テトラヒドロピラジン、テトラヒドロピロール、テトラヒドロイミダゾールなどがより好ましい例として挙げられる。

$R^2$ が $R^1$ または $R^4$ と、 $R^3$ が $R^4$ と互いに結合して形成する「置換されていてもよい環」における置換基としては、前記したRで示される「置換されていてもよい複素環基」における置換基と同様の基などが挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に1ないし5個(好ましくは、1ないし3個)置換していてもよい。該「置換されていてもよい環」における置換基としては、なかでも、 $C_{1-6}$ アルキル基、水酸基およびオキソ基などが好ましい。

$R^6$ は $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ または $R^4$ と互いに結合して置換されていてもよい環を形成していてもよく、環としては $R^2$ が $R^1$ または $R^4$ と互いに結合して形成する

「環」と同様の環などが挙げられる。該「置換されていてもよい環」における置換基としては、前記したRで示される「置換されていてもよい複素環基」における置換基と同様の基などが挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に1ないし5個(好ましくは、1ないし3個)置換していてもよい。



前記式中、aは0, 1または2（好ましくは2）を示す。

式（I）で表される化合物としては、N-(4-((4-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)-1-ピペラジニル)メチル)-3-メチル-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン)-N-メチルアミン、4-((4-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)-1-ピペラジニル)メチル)-3-メチル-1,3-チアゾール-2(3H)-イミン、N-(5-((1-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)-4-ピペリジニル)メチル)-3-メチル-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン)-N-メチルアミン、5-(1-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)-4-ピペリジニル)-3-メチル-1,3-チアゾール-2(3H)-イミン、2-(2-((1-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)-4-ピペリジニル)イミノ)-1,3-チアゾール-3(2H)-イル)エタノールなど、またはこれらの塩などが好ましく用いられる。

式（I）で表される化合物の塩としては、薬理学的に許容しうる塩等が挙げられ、例えば、トリフルオロ酢酸、酢酸、乳酸、コハク酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、グルコン酸、アスコルビン酸、安息香酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、ケイ皮酸、フマル酸、ホスホン酸、塩酸、硝酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、スルファミン酸、硫酸等の酸との酸付加塩、例えば、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム等の金属塩、例えば、トロメタミン、ト-ブチルアミン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、N-メチルピロリジン、N-メチルピペリジン、N-メチルモルホリン等の有機塩等が挙げられる。

化合物（I）の光学的に活性な形態が必要とされる場合、例えば、光学的に活性な出発物質を使用して、あるいは従来の方法を使用する該化合物のラセミ形態の分割によって得ることができる。

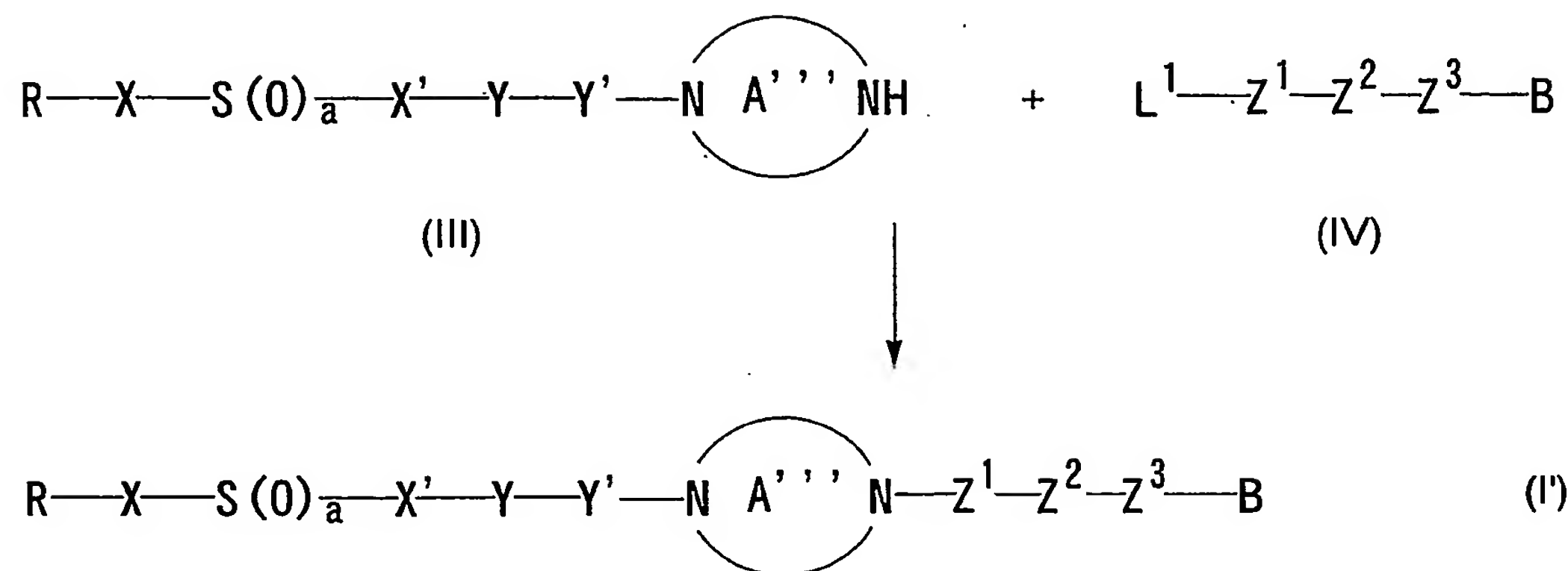
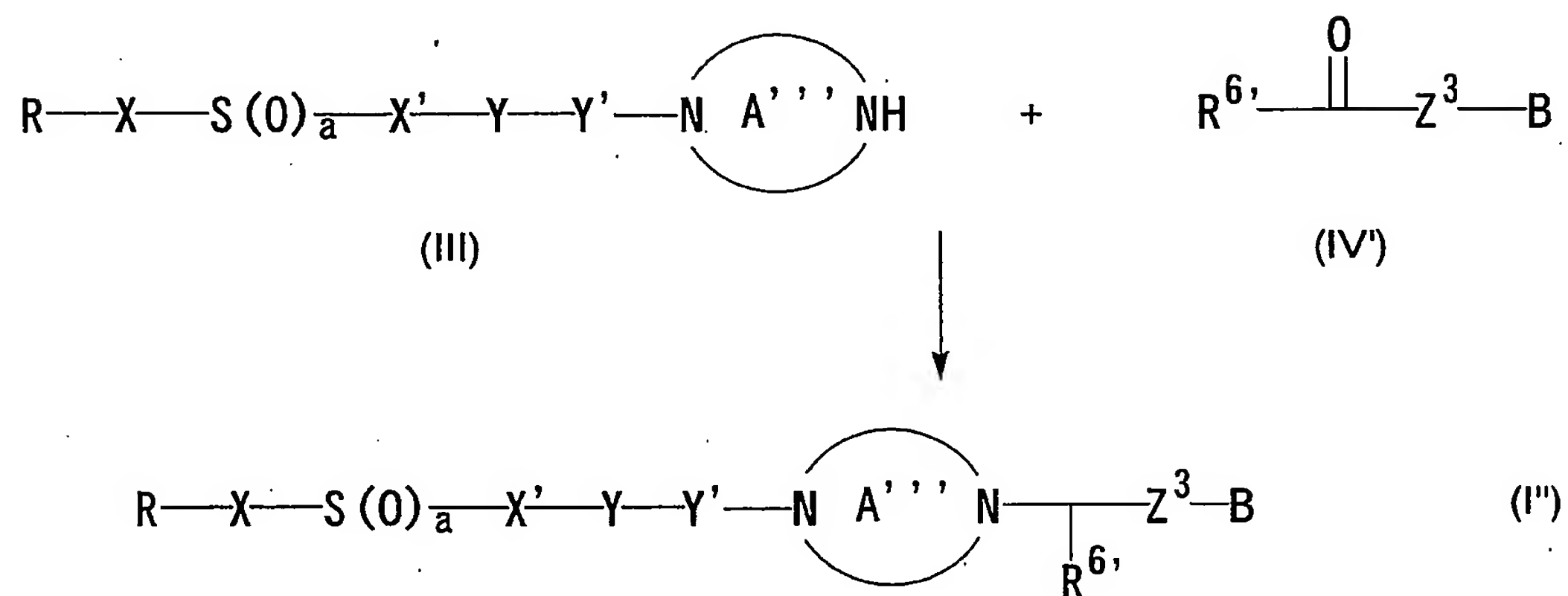
化合物（I）のプロドラッグは、生体内における生理条件下で酵素や胃酸等による反応により化合物（I）に変換する化合物、すなわち酵素的に酸化、還元、加水分解等を起こして化合物（I）に変化する化合物、胃酸等により加水分解な

を起こして化合物（I）に変化する化合物をいう。化合物（I）のプロドラッグとしては、化合物（I）のアミノ基がアシル化、アルキル化、りん酸化された化合物（例えば、化合物（I）のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、（5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イル）メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、tert-ブチル化された化合物など）、化合物（I）の水酸基がアシル化、アルキル化、りん酸化、ほう酸化された化合物（例えば、化合物（I）の水酸基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物など）、あるいは、化合物（I）のカルボキシル基がエステル化、アミド化された化合物（例えば、化合物（I）のカルボキシル基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、（5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イル）メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物など）等が挙げられる。これらの化合物は自体公知の方法によって化合物（I）から製造することができる。

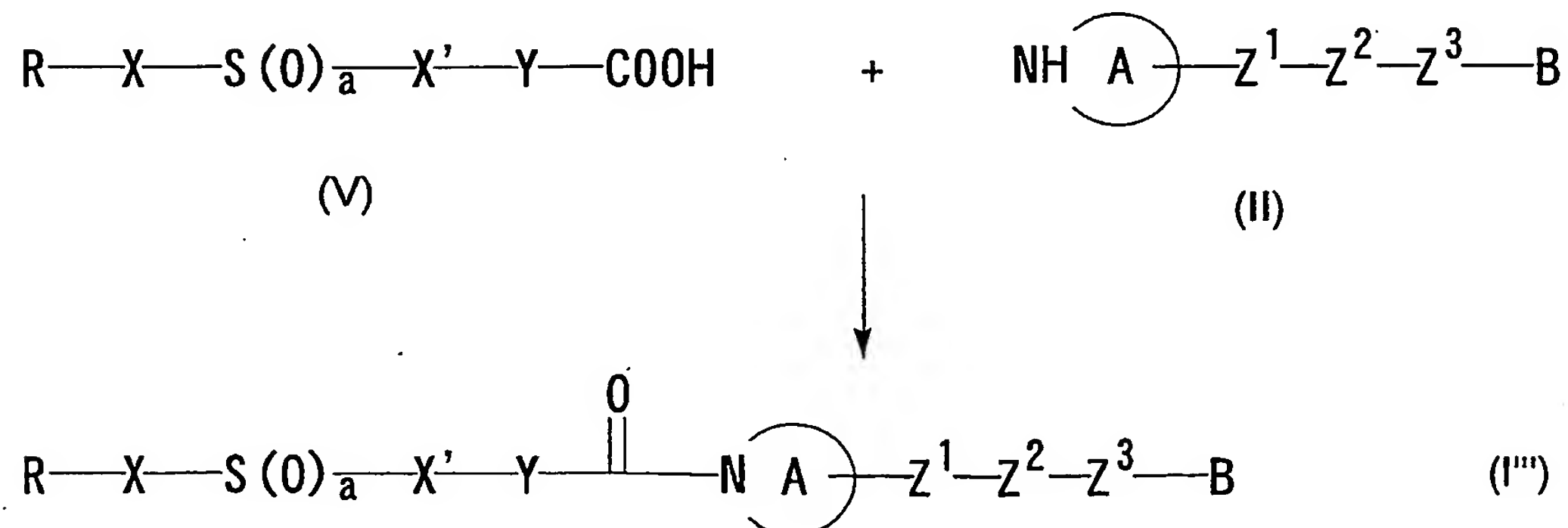
また、化合物（I）<sup>1</sup>のプロドラッグは、広川書店1990年刊「医薬品の開発」第7巻分子設計163頁から198頁に記載されているような、生理的条件下で化合物（I）に変化するものであってもよい。

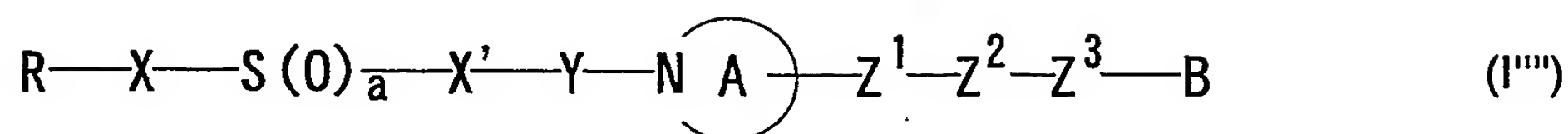
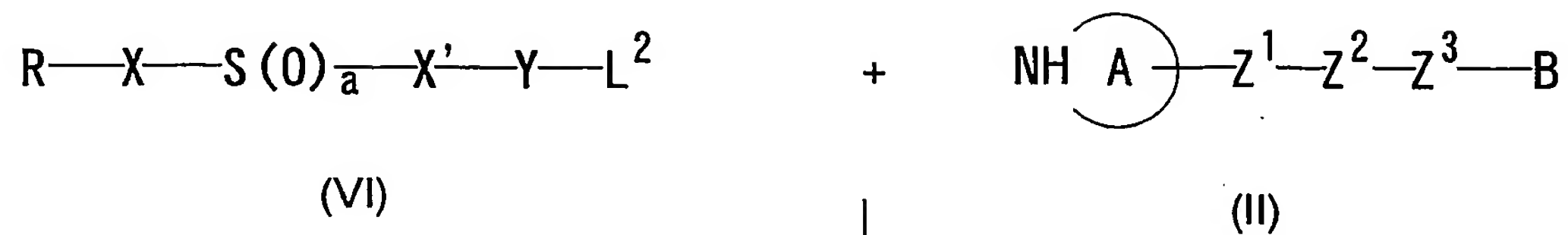
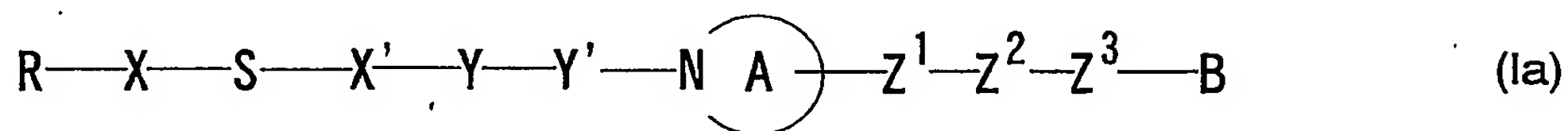
化合物（I）は、同位元素（例、<sup>3</sup>H, <sup>14</sup>C, <sup>35</sup>S, <sup>125</sup>Iなど）などで標識されていてもよい。

化合物（I）は、例えば、以下に示す方法A～Gで製造することができる。以下の反応式に記載された各化合物は、反応を阻害しないのであれば、塩を形成していてもよく、かかる塩としては、式（I）で表される化合物の塩と同様なものなどが挙げられる。

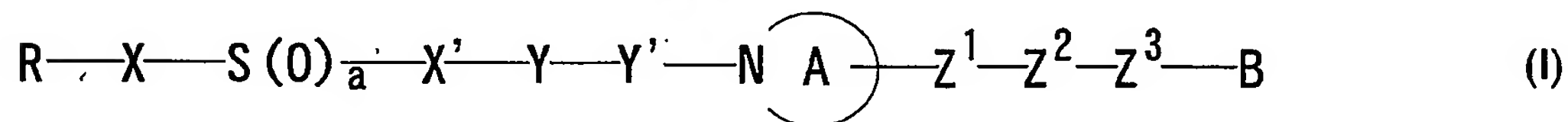
方法A方法B

5

方法C

方法D方法E

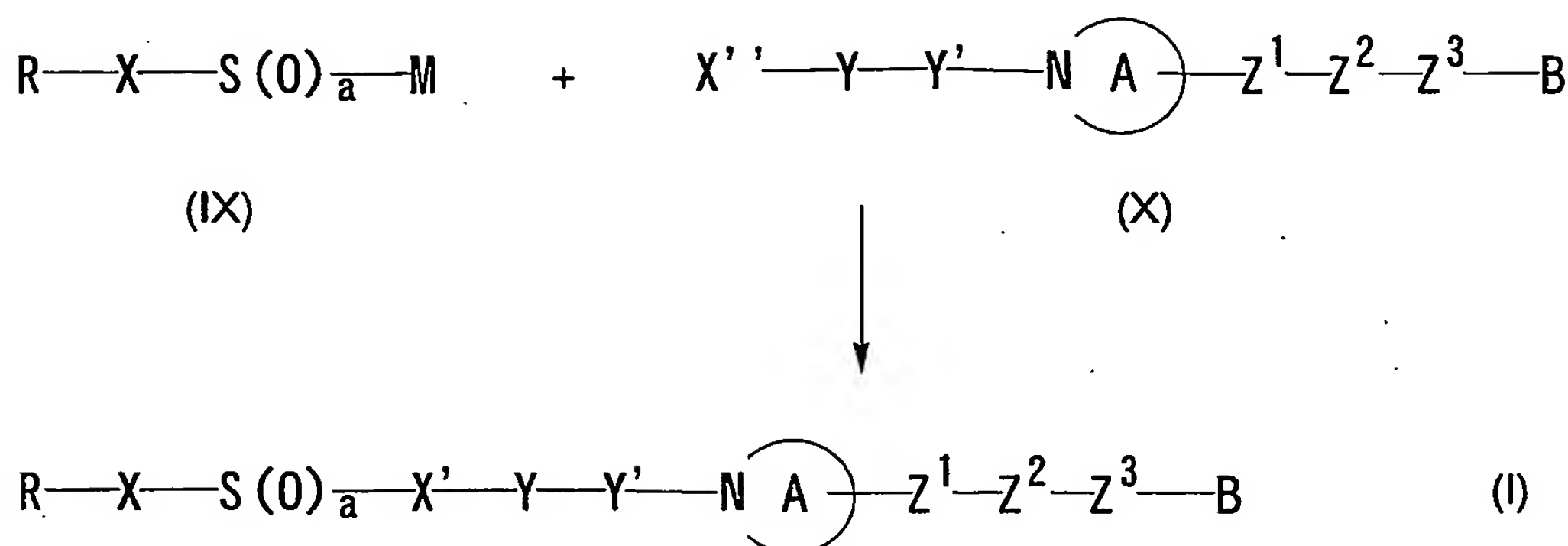
酸化剤



5

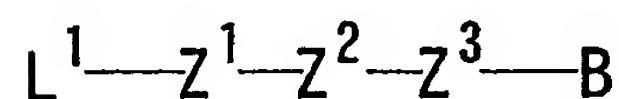
方法F方法G

31

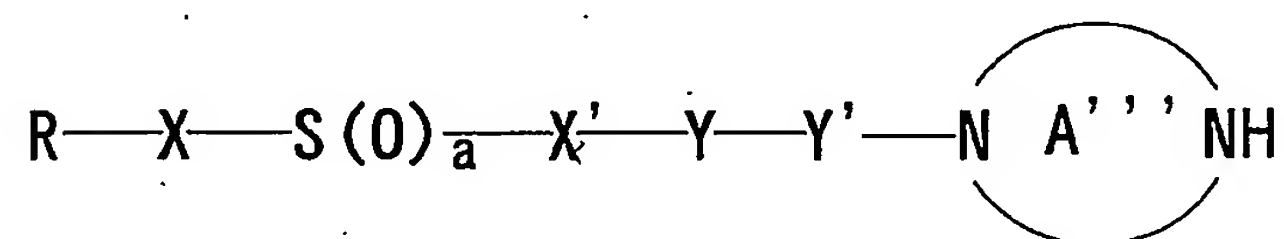


## 方法A

式 (IV)



〔式中、 $\text{L}^1$ は脱離基（例えばハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）あるいはスルホン酸の反応性誘導体（例、スルホン酸エステル、活性スルホン酸アミド（例、1,2,4-トリアゾリド、イミダゾリド等）、4級アミンスルホニル体（例、N-メチルピロリジニウム塩等）、ビススルホニルイミド（例、N-フェニルビススルホニルイミド等）等）を形成する基等）を、他の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物 (IV) 又はその塩と、式 (III)



〔式中、環 $\text{A}'$ は環原子として少なくとも2個の窒素原子を有する置換されていてもよい含窒素複素環を示し、他の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物 (III) 又はその塩とを反応させることによって化合物 (I') を製造することができる。化合物 (III) 又は (IV) の塩としては、前記した化合物 (I) と酸付加塩を形成する酸との酸付加塩が挙げられる。

本反応は一般に溶媒中で行われ、反応を阻害しない溶媒が適宜選択される。このような溶媒としては、アルコール類（例、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、tert-ブタノール等）、エーテル類（例、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、tert-ブチルメチルエー



テル、ジイソプロピルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル、エチレングリコールモノメチルエーテル等)、エステル類(例、ギ酸エチル、酢酸エチル、酢酸n-ブチル等)、カルボン酸類(例、ギ酸、酢酸、プロピオン酸等)、ハロゲン化炭化水素類(例、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、トリクロロエチレン、1,2-ジクロロエタン、クロロベンゼン等)、炭化水素類(例、n-ヘキサン、ベンゼン、トルエン等)、アミド類(例、ホルムアミド、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド等)、ケトン類(例、アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン等)、ニトリル類(例、アセトニトリル、プロピオニトリル等)等のほか、ジメチルスルホキシド、スルホラン、ヘキサメチルホスホルアミド、水等が単独又は混合溶媒として用いられる。

本反応は必要により塩基の存在下に行ってもよく、そのような塩基としては、例えば水酸化リチウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カルシウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等の無機塩基、例えば、ギ酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、酢酸カリウム等のC<sub>1-6</sub>低級脂肪酸のアルカリ金属塩、例えばトリエチルアミン、トリ(n-プロピル)アミン、トリ(n-ブチル)アミン、ジイソプロピルエチルアミン、シクロヘキシルジメチルアミン、ピリジン、ルチジン、γ-コリジン、N,N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリン等の3級アミンが用いられる。

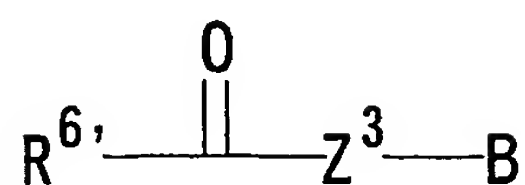
反応は化合物(III)に対して化合物(IV)を0.5~5当量、好ましくは0.8~2当量を用いる。

反応温度は-20~200℃、好ましくは0~170℃である。

反応時間は化合物(III)又は(IV)の種類、溶媒の種類、反応温度等により異なるが、通常約1分ないし約72時間、好ましくは約15分ないし約24時間である。

## 方法B

式(IV')



〔式中、 $\text{R}^6$  は置換されていてもよい鎖状の炭化水素基を示し、他の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物 (IV') 又はその塩と化合物 (III) 又はその塩とを反応させることによって、化合物 (I') を製造することができる。化合物 (IV') 又は (III) の塩としては、前記した化合物 (I) と酸付加塩を形成する酸との酸付加塩が挙げられる。

本法は化合物 (IV') 又はその塩と化合物 (III) 又はその塩 (無機塩、有機塩等) からイミンを形成した後に、還元することによって、化合物 (I') を製造することができる。イミンの形成には、必要により酸触媒の存在下に行ってもよく、そのような酸触媒としては、塩酸、硫酸、カルボン酸類 (例、ギ酸、酢酸、プロピオン酸等)、スルホン酸類 (メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸等) 等が用いられ、還元剤には、 $\text{NaBH}_4$ 、 $\text{LiBH}_4$  等が用いられる。また、本法は化合物 (IV') 又はその塩と化合物 (III) 又はその塩 (無機塩、有機塩等) とを、上記の酸の存在下、 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ 、 $\text{NaCNBH}_3$  を用いることによっても、化合物 (I') を製造することができる。

本反応は一般に溶媒中で行われ、反応を阻害しない溶媒が適宜選択される。このような溶媒としては、アルコール類 (例、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、tert-ブタノール等)、エーテル類 (例、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル、エチレングリコールモノメチルエーテル等)、エステル類 (例、ギ酸エチル、酢酸エチル、酢酸n-ブチル等)、ハロゲン化炭化水素類 (例、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、トリクロロエチレン、1,2-ジクロロエタン、クロロベンゼン等)、炭化水素類 (例、n-ヘキサン、ベンゼン、トルエン等)、アミド類 (例、ホルムアミド、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド等)、ニトリル類 (例、アセトニトリル、プロピオニトリル等) 等のほか、ジメチルスルホキシド、スルホラン、ヘキサメチルホスホルアミド、水等が

単独又は混合溶媒として用いられる。

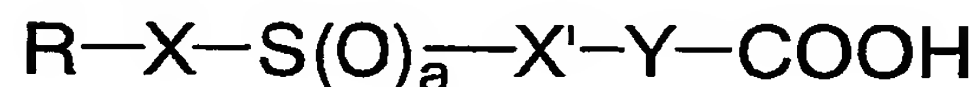
反応は化合物 (III) に対して化合物 (IV') 0.5 ~ 5 当量、好ましくは 0.8 ~ 2 当量である。

反応温度は -50 ~ 150 °C、好ましくは -20 ~ 100 °C である。

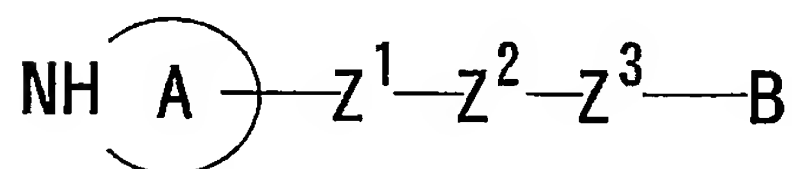
5 反応時間は化合物 (III) 又は (IV') の種類、溶媒及び塩基の種類、反応温度等により異なるが、通常約 1 分間ないし約 100 時間、好ましくは約 15 分間ないし約 48 時間である。

### 方法 C

10 式 (V)



〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物 (V) 又はその塩と式 (II)



15 〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物 (II) を反応させることにより化合物 (I'') を製造することができる。

20 本法は化合物 (II) 又はその塩と遊離酸 (V) 又はその塩 (無機塩、有機塩等) あるいはその反応性誘導体 (例えば酸ハライド、エステル、酸アジド、酸無水物、混合酸無水物、活性アミド、活性エステル、活性チオエステル等) とを反応させることにより行われる。化合物 (II) の塩としては、前記した化合物 (I) と酸付加塩を形成する酸として述べたものの酸付加塩が挙げられる。

25 化合物 (V) に用いられる無機塩としてはアルカリ金属塩 (例えばナトリウム塩、カリウム塩等)、アルカリ土類金属塩 (例えばカルシウム塩等) 等が、有機塩としては例えばトリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、tert-ブチルジメチルアミン塩、ジベンジルメチルアミン塩、ベンジルジメチルアミン塩、N,N-ジメチルアニリン塩、ピリジン塩、キノリン塩等が用いられる。また酸ハライドとしては例えば酸クロライド、酸ブロマイド等が、エステルとしては例えばメチル、エチル等の低級アルキルエステル類が、混合酸無水物としてはモノ C<sub>1-4</sub> ア

ルキル炭酸混合酸無水物（例えば遊離酸（V）とモノメチル炭酸、モノエチル炭酸、モノイソプロピル炭酸、モノイソブチル炭酸、モノtert-ブチル炭酸、モノベンジル炭酸、モノ（p-ニトロベンジル）炭酸、モノアリル炭酸等との混合酸無水物）、 $C_{1-6}$ 脂肪族カルボン酸混合酸無水物（例えば遊離酸（V）と酢酸、シアノ酢酸、プロピオン酸、酪酸、イソ酪酸、吉草酸、イソ吉草酸、ピバル酸、トリフルオロ酢酸、トリクロロ酢酸、アセト酢酸等との混合酸無水物）、 $C_{7-11}$ 芳香族カルボン酸混合酸無水物（例えば遊離酸（V）と安息香酸、p-トルイル酸、p-クロロ安息香酸等との混合酸無水物）、有機スルホン酸混合酸無水物（例えばメタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等との混合酸無水物）等が、活性アミドとしては含窒素複素環化合物とのアミド（例えば遊離酸（V）とピラゾール、イミダゾール、ベンゾトリアゾール等との酸アミドで、これらの含窒素複素環化合物は $C_{1-6}$ アルキル（例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル等）、 $C_{1-6}$ アルコキシ（例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、tert-ブトキシ等）、ハロゲン原子（例えばフッ素、塩素、臭素等）、オキソ、チオキソ、 $C_{1-6}$ アルキルチオ（例えばメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、ブチルチオ等）等で置換されていてもよい）等が挙げられる。

活性エステルとしては、例えば有機リン酸エステル（例えばジエトキシリン酸エステル、ジフェノキシリン酸エステル等）のほかp-ニトロフェニルエステル、2,4-ジニトロフェニルエステル、シアノメチルエステル、ペンタクロロフェニルエステル、N-ヒドロキシサクシンイミドエステル、N-ヒドロキシフタルイミドエステル、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールエステル、6-クロロ-1-ヒドロキシベンゾトリアゾールエステル、1-ヒドロキシ-1H-2-ピリドンエステル等が挙げられる。活性チオエステルとしては芳香族複素環チオール化合物〔これらの複素環は $C_{1-6}$ アルキル（例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル等）、 $C_{1-6}$ アルコキシ（例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、tert-ブトキシ等）、ハロゲン原子（例えばフッ素、塩素、臭素等）、 $C_{1-6}$ アルキ

ルチオ（例えばメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、ブチルチオ等）等で置換されていてもよい] とのエステル〔例、2-ピリジルチオールエステル、2-ベンゾチアゾリルチオールエステル〕等が挙げられる。

本反応は一般に溶媒中で行われ、必要により塩基又は縮合剤（例、カルボジイミド類（DCC、WSC、DIC等）、りん酸誘導体（例、シアノりん酸ジエチル、DPPA、BOP-Cl等）、塩化4-（4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル）-4-メチルモルフォリニウム（DMTMM：クニシマら、テトラヘドロン、1999、55、13159）等）の存在下に行われる。このような溶媒としては、エーテル類（例、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、エチレングリコール-ジメチルエーテル等）、エステル類（例、ギ酸エチル、酢酸エチル、酢酸n-ブチル等）、ハロゲン化炭化水素類（例、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、トリクロロエチレン、1,2-ジクロロエタン、クロロベンゼン等）、炭化水素類（例、n-ヘキサン、ベンゼン、トルエン等）、アミド類（例、ホルムアミド、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド等）、ニトリル類（例、アセトニトリル、プロピオニトリル等）等のほか、スルホラン、ヘキサメチルホスホルアミド、水等が単独又は混合溶媒として用いられる。塩基としては、前記した方法Aで述べた塩基が用いられる。

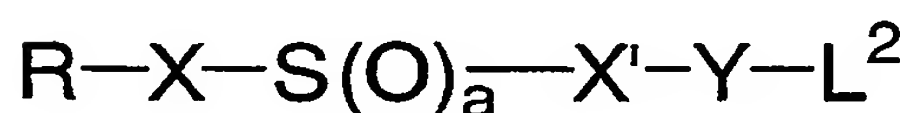
反応は化合物（V）に対して化合物（II）0.5～5当量、好ましくは0.8～2当量である。

反応温度は-50～150℃、好ましくは-20～100℃である。

反応時間は化合物（V）又は（II）の種類、溶媒及び塩基の種類、反応温度等により異なるが、通常約1分間ないし約100時間、好ましくは約15分間ないし約48時間である。

#### 方法D

式（VI）





〔式中、 $L^2$ は式(IV)の $L^1$ と同様の脱離基を、また他の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物(VI)又はその塩と化合物(II)又はその塩とを反応させることにより化合物(I''')を製造することができる。

5 本法の反応は一般に溶媒中で行われ、反応を阻害しない溶媒が適宜選択される。このような溶媒としては、前記した方法Aで述べた溶媒と同様のものなどが用いられる。

また本反応は塩基の存在下に行ってもよく、そのような塩基としては、例えば水素化カリウム、水素化ナトリウム等の水素化アルカリ金属類、例えばリチウム  
10 エトキシド、リチウムtert-ブトキシド、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムtert-ブトキシド等の炭素数1ないし6の金属アルコキシド類、例えば水酸化リチウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基、例えばトリエチルアミン、  
15 トリ(n-プロピル)アミン、トリ(n-ブチル)アミン、ジイソプロピルエチルアミン、シクロヘキシルジメチルアミン、ピリジン、ルチジン、 $\gamma$ -コリジン、N,N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリン等の3級アミンが用いられる。

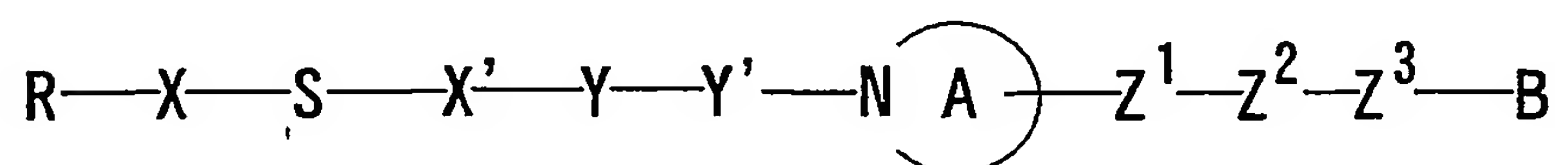
反応は化合物(VI)に対して化合物(II)を0.5~10当量、好ましくは0.8~3当量を用いる。

20 反応温度は-30~250℃、好ましくは-10~150℃である。

反応時間は化合物(VI)又は(II)の種類、溶媒の種類、反応温度等により異なるが、通常約1分ないし約72時間、好ましくは約15分ないし約24時間である。

## 25 方法E

式(Ia)



〔式中、記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物(Ia)又はその塩を

酸化することにより、式（I）においてaが1または2である化合物を製造することができる。

本酸化反応は酸化剤の存在下に行われる。ここで酸化剤としては、酸素、過酸化水素、例えば過安息香酸、m-クロロ過安息香酸、過酢酸等の有機過酸、例えば過塩素酸リチウム、過塩素酸銀、過塩素酸テトラブチルアンモニウム等の過塩素酸塩、例えば過ヨウ素酸ナトリウム等の過ヨウ素酸塩、過ヨウ素酸、二酸化マンガ  
ンガン、四酢酸鉛、例えば過マンガン酸カリウム等の過マンガン酸塩、例えばヨ  
ウ素、臭素、塩素等のハロゲン、N-ブロモコハク酸イミド、N-クロロコハク  
酸イミド、塩化スルフリル、クロラミンT等が挙げられる。

本反応は一般に溶媒中で行われ、反応を阻害しない溶媒が適宜選択される。こ  
のような溶媒としては、例えばアルコール類（例、メタノール、エタノール、プ  
ロパノール、イソプロパノール、ブタノール、tert-ブタノール等）、エーテル  
類（例、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、tert-ブチルメ  
チルエーテル、ジイソプロピルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテ  
ル等）、エステル類（例、ギ酸エチル、酢酸エチル、酢酸n-ブチル等）、カル  
ボン酸類（例、ギ酸、酢酸、プロピオン酸等）、ハロゲン化炭化水素類（例、ジ  
クロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、トリクロロエチレン、1,2-ジクロ  
ロエタン、クロロベンゼン等）、炭化水素類（例、n-ヘキサン、ベンゼン、ト  
ルエン等）、アミド類（例、ホルムアミド、N,N-ジメチルホルムアミド、N,  
N-ジメチルアセトアミド等）、ケトン類（例、アセトン、メチルエチルケトン、  
メチルイソブチルケトン等）、ニトリル類（例、アセトニトリル、プロピオニ  
トリル等）等のほか、スルホラン、ヘキサメチルホスホルアミド、水等が単独又は  
混合溶媒として用いられる。

本反応は塩基の存在下に行うこともできる。そのような塩基としては、例えば  
水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの水酸化アルカリ金属、  
水酸化マグネシウム、水酸化カルシウムなどの水酸化アルカリ土類金属、炭酸ナ  
トリウム、炭酸カリウムなどの炭酸アルカリ金属、炭酸水素ナトリウム、炭酸水  
素カリウムなどの炭酸水素アルカリ金属などの無機塩基が用いられる。

反応は化合物（I a）に対して酸化剤は0.1～20当量、好ましくは約0.

4～10当量、塩基は0.1～20当量、好ましくは0.4～10当量が用いられる。

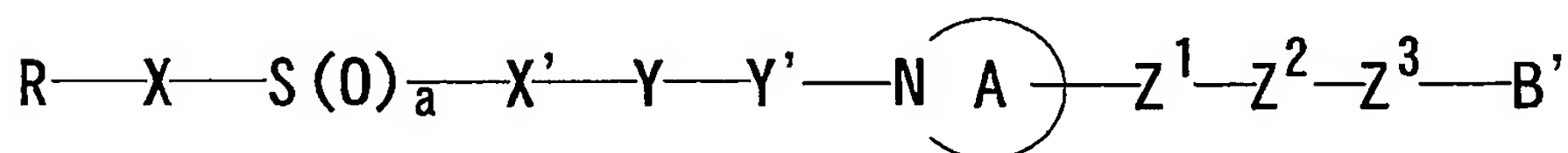
また本反応は必要により酸の存在下に行ってもよく、そのような酸としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、過塩素酸等の鉱酸類、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸等のスルホン酸類、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸等の有機酸が用いられる。これら酸の使用量は化合物(I a)に対して0.1～20当量、好ましくは0.5～10当量である。

反応温度は約-10℃～約250℃、好ましくは約-5℃～約150℃である。

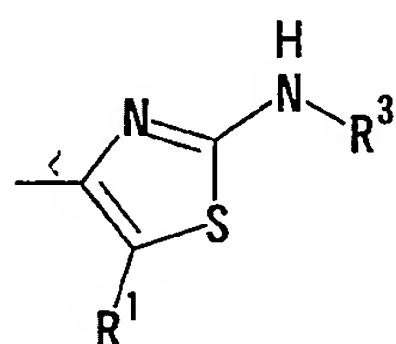
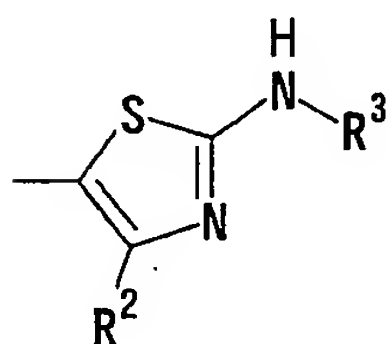
反応時間は化合物(I a)、塩基又は溶媒の種類、反応温度等により異なるが、通常約1分間～約50時間、好ましくは約5分間～約24時間である。

#### 方法F

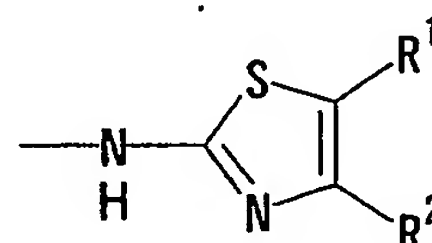
式(VII)



〔式中、B'は式



または



(式中の記号は前記と同意義を示す) で表される基を示し、他の記号は前記と同意義を示す。〕で表わされる化合物(VII)と、式(VIII)



〔式中、L<sup>3</sup>は脱離基(例えば、ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)、1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルオキシ基(例、メタンスルホニルオキシ、エタンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ等)、置換基を有していてもよいアリールスルホニルオキシ基(例、ベンゼンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシ、p-ブ

ロモベンゼンスルホニルオキシ等) 等) を、他の記号は前記と同意義を示す。〕  
 で表わされる化合物 (VIII) とを反応させることにより化合物 (I) を製造すること  
 ができる。

本法は化合物 (VII) と化合物 (VIII) とを反応させることにより行われる。

5 本反応は一般に溶媒中で行われ、反応を阻害しない溶媒が適宜選択される。こ  
 のような溶媒としては、前記した方法Dで述べた溶媒と同様のものなどが用いら  
 れる。

反応は化合物 (VII) に対して化合物 (VIII) 0.5～5当量、好ましくは0.  
 8～2当量である。

10 反応温度は-50～150℃、好ましくは-20～100℃である。

反応時間は化合物 (VII) 又は (VIII) の種類、溶媒及び塩基の種類、反応温度  
 等により異なるが、通常約1分間ないし約100時間、好ましくは約15分間な  
 いし約48時間である。

## 15 方法G

式 (IX)



〔式中、Mは水素原子、アルカリ金属、アルカリ土類金属または脱離基（例えば、  
 ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）を、他の記号は前記と同意  
 20 義を示す。〕で表される化合物 (IX) 又はその塩と、式 (X)



〔式中、X''はYと結合する炭素原子から最も離れた位置の炭素原子が不飽和  
 結合を有するアルケニルまたはアルキニル（好ましくは、C<sub>2-8</sub>アルケニルまた  
 はC<sub>2-8</sub>アルキニル）、あるいはYと結合する炭素原子から最も離れた位置の炭  
 25 素原子が脱離基（例、ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、1  
 ～3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルオキシ  
 基（例、メタンスルホニルオキシ、エタンスルホニルオキシ、トリフルオロメタ

ンスルホニルオキシ等)、置換基を有していてもよいアリールスルホニルオキシ基(例、ベンゼンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシ、p-ブロモベンゼンスルホニルオキシ等)または水酸基などを有するアルキル(好ましくは、C<sub>1-8</sub>アルキル)を示し、他の記号は前記と同意義を示す。)で表される化合物を反応させることにより化合物(I)を製造することができる。

本法は一般に溶媒中で行われ、必要により塩基の存在下に行われる。このような溶媒、塩基としては前記した方法Aで述べた溶媒、塩基と同様のものなどが用いられる。

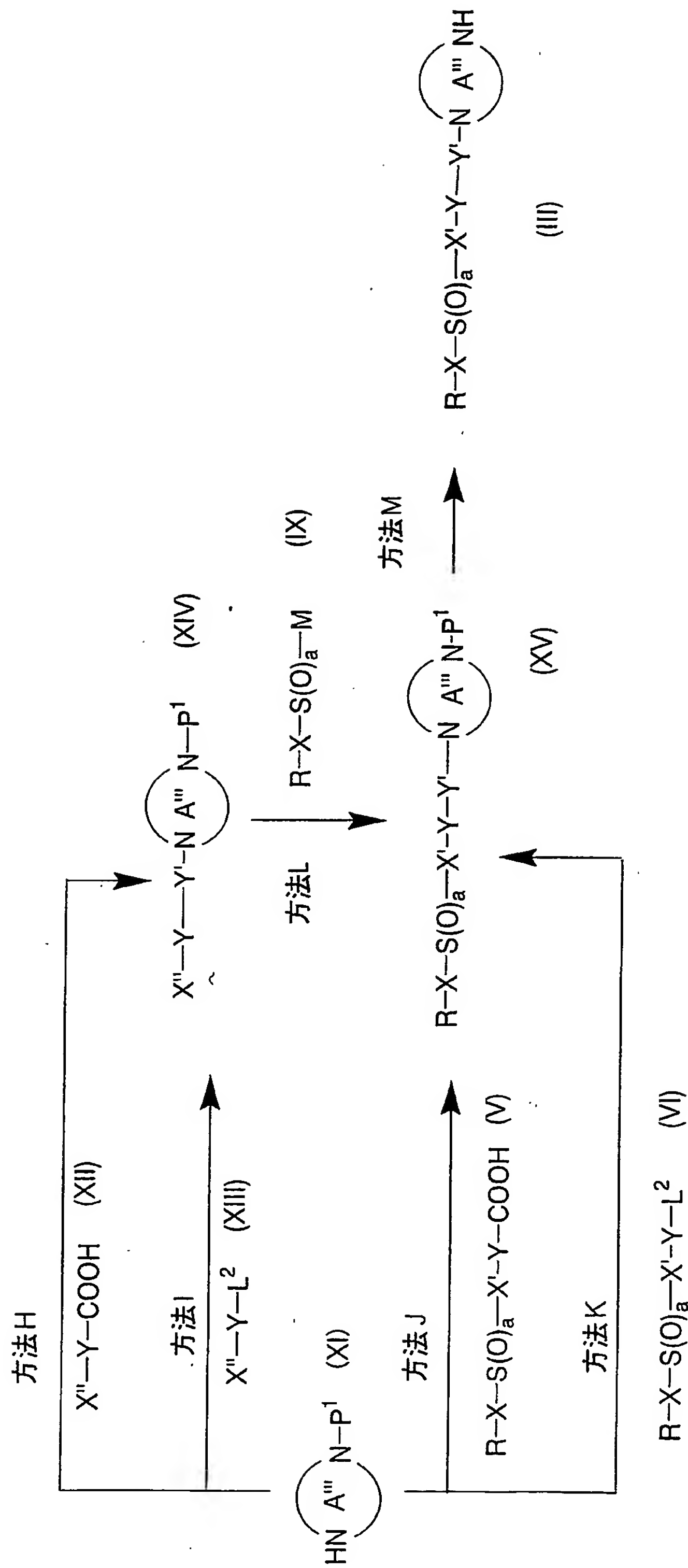
反応は化合物(X)に対して化合物(I X) 0.5~3当量、好ましくは0.8~2当量である。

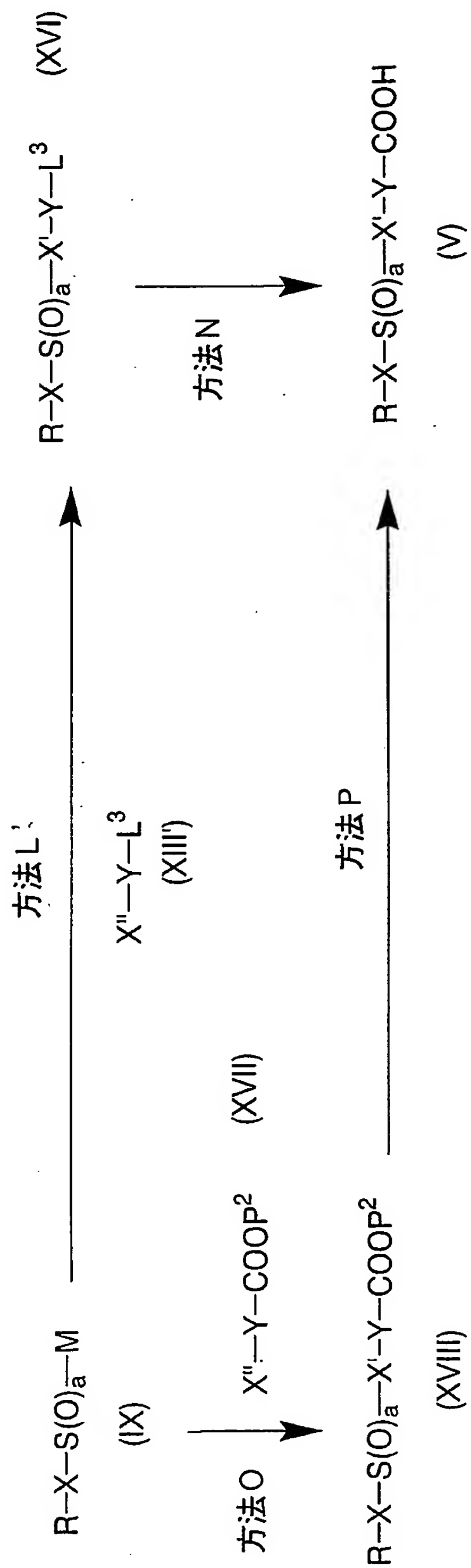
反応温度は-50~150℃、好ましくは-20~120℃である。

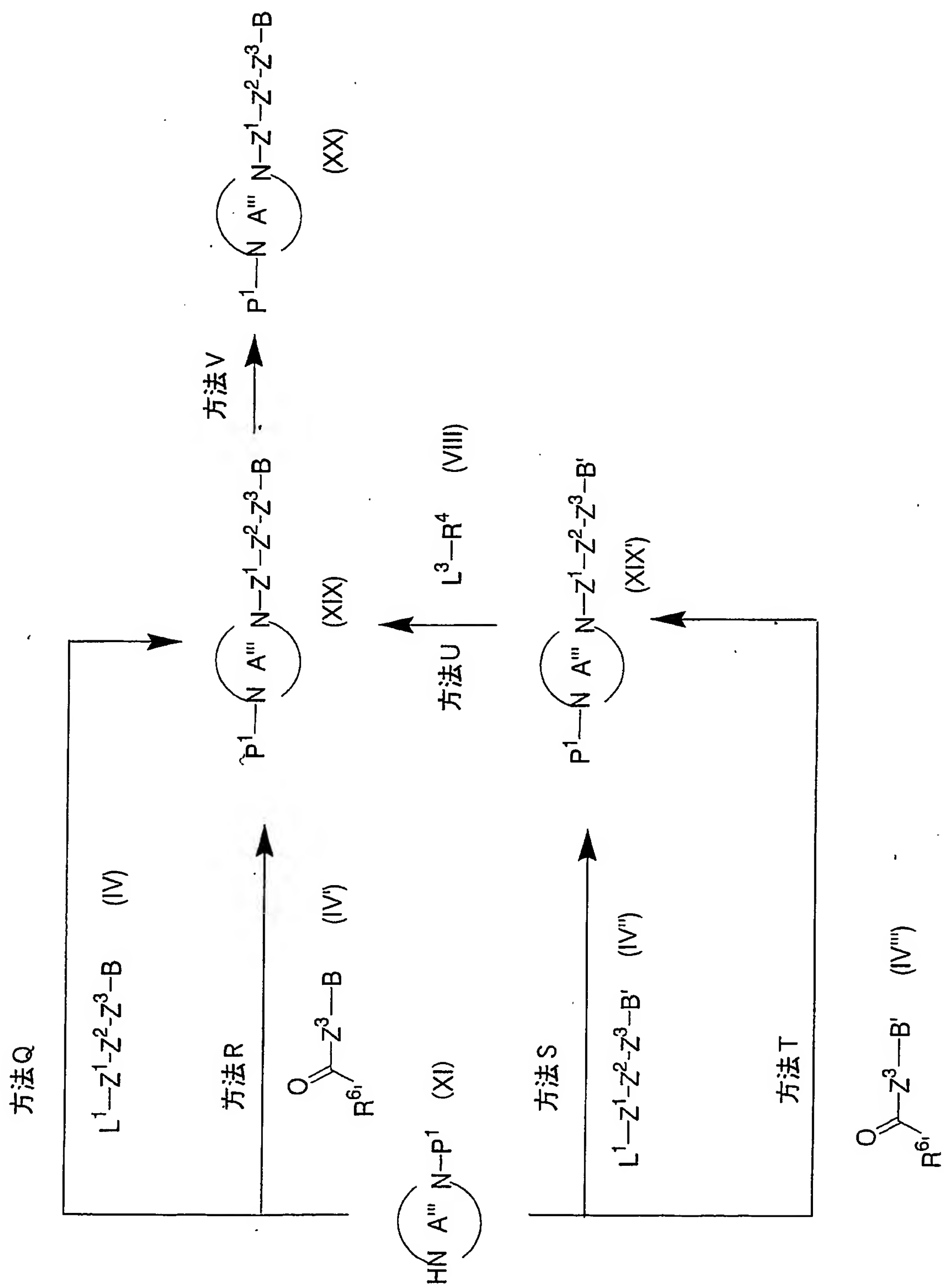
反応時間は化合物(I X)又は(X)の種類、溶媒及び塩基の種類、反応温度等により異なるが、通常約1分間ないし約100時間、好ましくは約15分間ないし約24時間である。

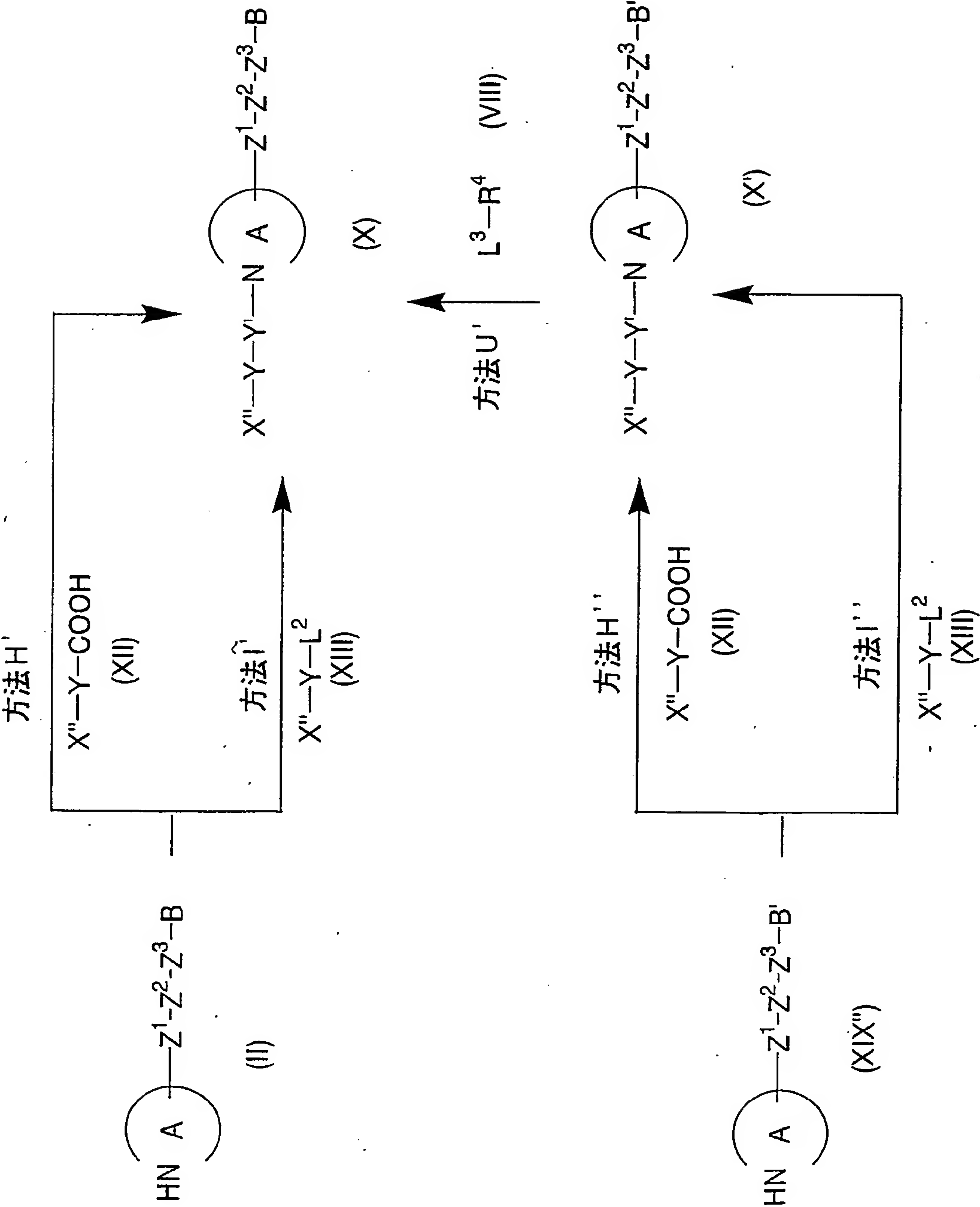
上記各反応で用いる原料化合物は、例えば、以下の方法により合成することができる。











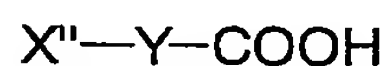
方法H

式 (X I)



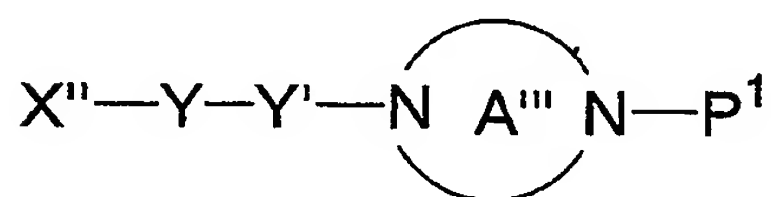
〔式中、 $\text{P}^1$ はイミノ基の保護基を、他の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物 (X I) 又はその塩と、

式 (X I I)



〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表わされる化合物 (X I I) 又はそれらの塩とを反応させて、

式 (X I V)



〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕において $\text{Y}'$ が $-(\text{C}=\text{O})-$ である化合物を製造する。

$\text{P}^1$ で表されるイミノ基の保護基としては、ホルミル、それぞれ置換基を有していてもよい、 $\text{C}_{1-6}$ アルキルカルボニル (例えば、アセチル、プロピオニルなど)、ベンゾイル、 $\text{C}_{1-6}$ アルコキシカルボニル (例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル (Boc) など)、アリルオキシカルボニル (Alloc)、フェノキシカルボニル、フルオレニルメチルオキシカルボニル (Fmoc)、 $\text{C}_{7-10}$ アラルキルカルボニル (例えば、ベンジルカルボニルなど)、 $\text{C}_{7-10}$ アラルキルオキシカルボニル (例えば、ベンジルオキシカルボニル (Z) など)、 $\text{C}_{7-10}$ アラルキル (例えば、ベンジルなど)、トリチル、フタロイルまたはN, N-ジメチルアミノメチレンなどが用いられる。これらの置換基としては、フェニル基、ハロゲン原子 (例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、 $\text{C}_{1-6}$ アルキルカルボニル (例えば、メチルカルボニル、エチルカルボニル、ブチルカルボニルなど)、ニトロ基などが用いられ、置換基の数は1ないし3個程度である。



本法は、前述の方法Cと同様の方法で行うことができる。

反応は化合物(X I)に対して化合物(X I I) 0.5～5当量、好ましくは0.8～2当量である。

反応温度は-50～150℃、好ましくは-20～100℃である。

5 反応時間は化合物(X I)又は(X I I)の種類、溶媒及び塩基の種類、反応温度等により異なるが、通常約1分間ないし約100時間、好ましくは約15分間ないし約48時間である。

#### 方法I

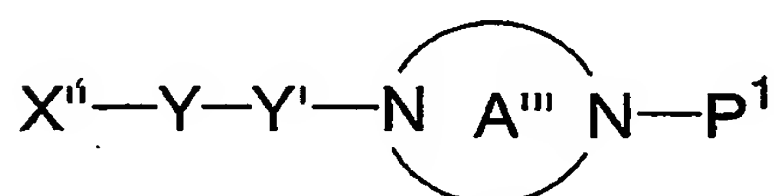
10 化合物(X I)又はその塩と、

式(X I I I)



〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表わされる化合物(X I I I)又はそれらの塩とを反応させて、

15 式(X I V)



〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕においてY'が結合手である化合物を製造する。

本法は、前述の方法Dと同様の方法で行うことができる。

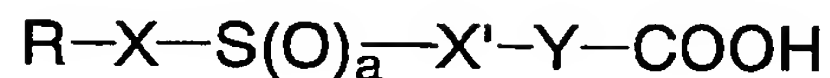
20 反応は化合物(X I)に対して化合物(X I I I) 0.5～5当量、好ましくは0.8～2当量である。

反応温度は-50～150℃、好ましくは-20～100℃である。

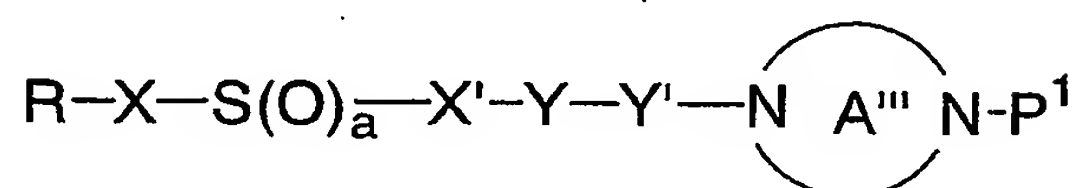
25 反応時間は化合物(X I)又は(X I I I)の種類、溶媒及び塩基の種類、反応温度等により異なるが、通常約1分間ないし約100時間、好ましくは約15分間ないし約48時間である。

#### 方法J

化合物 (X I) 又はその塩と、  
式 (V)



〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表わされる化合物 (V) 又はそれらの  
5 塩とを反応させて、  
式 (X V)



〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕において Y' が  $-(C=O)-$  である化合物を製造する。

10 本法は、前述の方法 C と同様の方法で行うことができる。

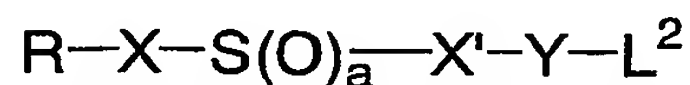
反応は化合物 (X I) に対して化合物 (V) 0.5 ~ 5 当量、好ましくは 0.8 ~ 2 当量である。

反応温度は  $-50 \sim 150^\circ\text{C}$ 、好ましくは  $-20 \sim 100^\circ\text{C}$  である。

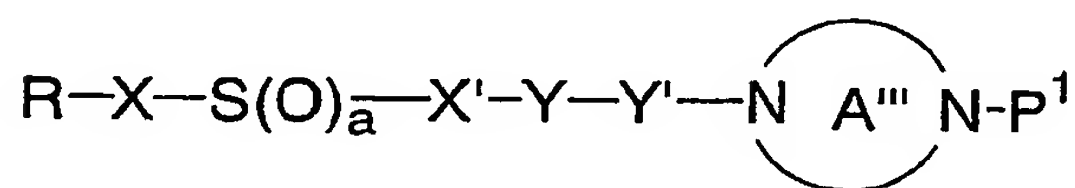
15 反応時間は化合物 (X I) 又は (V) の種類、溶媒及び塩基の種類、反応温度等により異なるが、通常約 1 分間ないし約 100 時間、好ましくは約 15 分間ないし約 48 時間である。

#### 方法 K

化合物 (X I) 又はその塩と、  
20 式 (V I)



〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表わされる化合物 (V I) 又はそれらの塩とを反応させて、  
式 (X V)



25 〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕において Y' が結合手である化合物を製造する。

本法は、前述の方法Dと同様の方法で行うことができる。

反応は化合物(X I)に対して化合物(V I) 0.5～5当量、好ましくは0.8～2当量である。

反応温度は-50～150℃、好ましくは-20～100℃である。

5 反応時間は化合物(X I)又は(V I)の種類、溶媒及び塩基の種類、反応温度等により異なるが、通常約1分間ないし約100時間、好ましくは約15分間ないし約48時間である。

### 方法L

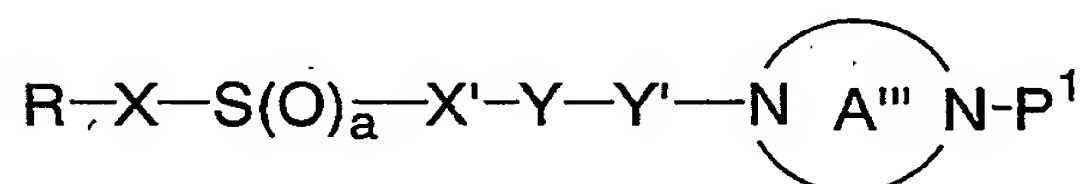
10 化合物(X I V)又はその塩と、

式(I X)



〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表わされる化合物(I X)又はその塩とを反応させて、

15 式(X V)



〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表わされる化合物(X V)を製造する。

本法は、前述の方法Gと同様の方法で行うことができる。

20 反応は化合物(X I V)に対して化合物(I X) 0.5～5当量、好ましくは0.8～2当量である。

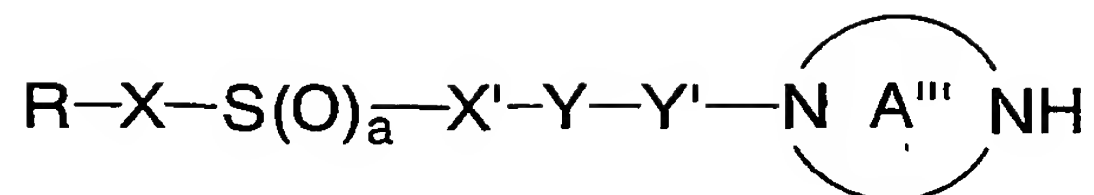
反応温度は-50～150℃、好ましくは-20～100℃である。

反応時間は化合物(X I V)又は(I X)の種類、溶媒及び塩基の種類、反応温度等により異なるが、通常約1分間ないし約100時間、好ましくは約15分間ないし約48時間である。

25

### 方法M

化合物(X V)又はその塩のイミノ基の保護基(P<sup>1</sup>)を除去することにより、  
式(I I I)



〔式中、記号は前記と同意義を示す。〕で表わされる化合物 (I I I) 又はその塩を製造することができる。

イミノ基の保護基の除去方法としては、例えばティ.ダブル.グリーンら、”プロテクティブ グループ イン オーガニック シンセシス”、1991、ウイリー  
 アンド サンズ、インク、ニューヨーク (T. W. Green et al. "Protective Groups  
 in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, Inc. New York) などに記載の方法  
 またはそれに準じた方法によって行うことができる。例えば酸、塩基、還元、紫  
 外光、酢酸パラジウム等を使用する方法等が用いられる。

反応温度は $-50 \sim 150^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $-20 \sim 100^{\circ}\text{C}$ である。

反応時間は化合物 (X V) の種類、溶媒及び塩基の種類、反応温度等により異なるが、通常約1分間ないし約100時間、好ましくは約15分間ないし約48時間である。

#### 方法L'

式 (I X)

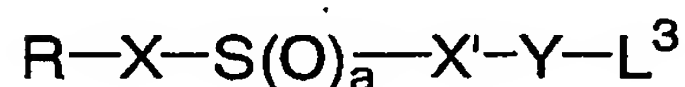


〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物 (I X) 又はその塩と、  
 式 (X I I I')



〔式中、 $L^3$ はカルボキシル基に誘導できる官能基 (例えば、アルコキシカルボ  
 ニル基、シアノ、置換基を有してもよいカルバモイル等) を示し、他の記号は前  
 記と同意義を示す。〕で表わされる化合物 (X I I I') 又はそれらの塩とを反  
 応させて、

式 (X V I)



〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表わされる化合物 (X V I) を製造す

る。

本法は、前述の方法Gと同様の方法で行うことができる。

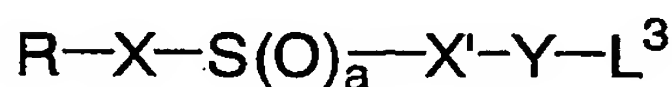
反応は化合物 (I X) に対して化合物 (X I I I') 0.5 ~ 5 当量、好ましくは 0.8 ~ 2 当量である。

5 反応温度は -50 ~ 150℃、好ましくは -20 ~ 100℃である。

反応時間は化合物 (I X) 又は (X I I I') の種類、溶媒及び塩基の種類、反応温度等により異なるが、通常約 1 分間ないし約 100 時間、好ましくは約 15 分間ないし約 48 時間である。

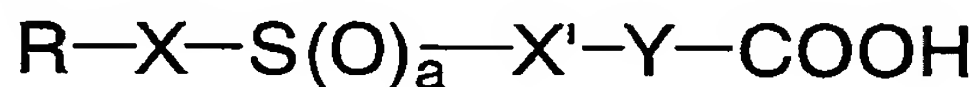
## 10 方法N

式 (X V I)



[式中、記号は前記と同意義を示す。] で表わされる化合物 (X V I) 又はそれらの塩から、

## 15 式 (V)



[式中の記号は前記と同意義を示す。] で表わされる化合物 (V) を製造する。

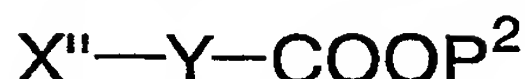
15 本法において、 $L^3$  (カルボキシル基に誘導できる官能基) は酸加水分解 (例、塩酸、臭化水素酸、硫酸等を用いる)、アルカリ加水分解 (例、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等を用いる) 等の反応により行われる。なお、反応溶媒、反応時間、  
20 反応温度、反応時間は方法Aで説明された反応溶媒、反応時間、反応温度、反応時間又はそれに準ずる方法によって行われる。

反応温度は -50 ~ 150℃、好ましくは -20 ~ 100℃である。

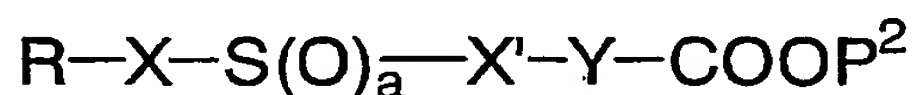
25 反応時間は化合物 (X V I) の種類、溶媒及び塩基の種類、反応温度等により異なるが、通常約 1 分間ないし約 100 時間、好ましくは約 15 分間ないし約 48 時間である。

## 方法O

化合物 (IX) 又はその塩と、式 (XVII)



〔式中、 $P^2$ は $C_{1-6}$ アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、tert-ブチル、アリル等）またはアラアルキル（ベンジル、フェネチル等）等を示し、他の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物 (XVII) 又はその塩を反応  
5 させることにより式 (XVIII)



〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表わされる化合物 (XVIII) を製造する。

10 本法は、前述の方法Gと同様の方法で行うことができる。

反応は化合物 (IX) に対して化合物 (XVII) 0.5～5当量、好ましくは0.8～2当量である。

反応温度は $-50\sim 150^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $-20\sim 100^{\circ}\text{C}$ である。

15 反応時間は化合物 (IX) 又は (XVII) の種類、溶媒及び塩基の種類、反応温度等により異なるが、通常約1分間ないし約100時間、好ましくは約15分間ないし約48時間である。

### 方法P

20 化合物 (XVIII) 又はその塩を加水分解等することによって、化合物 (V) 又はその塩を製造することができる。

本法において、エステル $COOP^2$ の加水分解は酸加水分解（例、塩酸、臭化水素酸、硫酸等を用いる）、アルカリ加水分解（例、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等を用いる）等の反応により行われる。なお、反応溶媒、反応時間、反応温度、  
25 反応時間は方法Aで説明された反応溶媒、反応時間、反応温度、反応時間又はそれに準ずる方法によって行われる。

反応温度は $-50\sim 150^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $-20\sim 100^{\circ}\text{C}$ である。

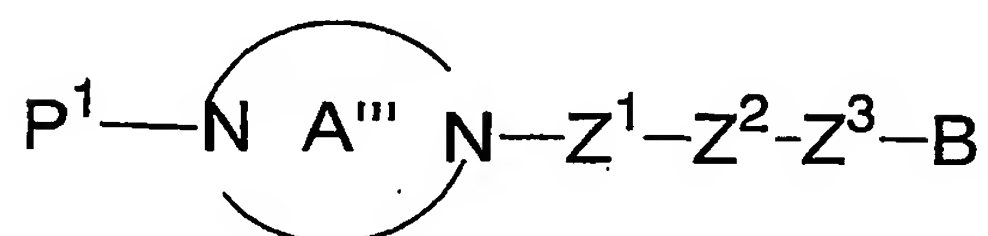
反応時間は化合物 (XVIII) の種類、溶媒及び塩基の種類、反応温度等によ



り異なるが、通常約1分間ないし約100時間、好ましくは約15分間ないし約48時間である。

#### 方法Q

- 5 化合物(X I) 又はその塩と、化合物(I V) 又はその塩とを反応させて、式(X I X)



〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表わされる化合物(X I X)を製造する。

- 10 本法は、前述の方法Aと同様の方法で行うことができる。

反応は化合物(X I) に対して化合物(I V) 0.5～5当量、好ましくは0.8～2当量である。

反応温度は-50～150℃、好ましくは-20～100℃である。

- 15 反応時間は化合物(X I) 又は(I V) の種類、溶媒及び塩基の種類、反応温度等により異なるが、通常約1分間ないし約100時間、好ましくは約15分間ないし約48時間である。

#### 方法R

- 20 化合物(X I) 又はその塩と、化合物(I V') 又はその塩とを反応させて、式(X I X) においてZ<sup>1</sup>が-CH(R<sup>6'</sup>)-であり、Z<sup>2</sup>が結合手である化合物を製造する。

本法は、前述の方法Bと同様の方法で行うことができる。

反応は化合物(X I) に対して化合物(I V') 0.5～5当量、好ましくは0.8～2当量である。

- 25 反応温度は-50～150℃、好ましくは-20～100℃である。

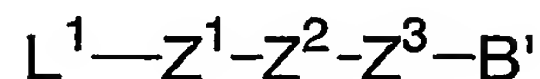
反応時間は化合物(X I) 又は(I V') の種類、溶媒及び塩基の種類、反応温度等により異なるが、通常約1分間ないし約100時間、好ましくは約15分

間ないし約48時間である。

### 方法S

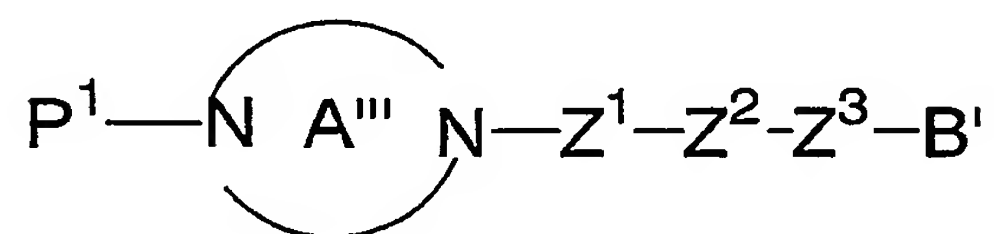
化合物(X I)又はその塩と、

5 式(IV'')



〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表わされる化合物(IV'')又はその塩とを反応させて、

式(X I X')



10

〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物(X I X')を製造する。

本法は、前述の方法Aと同様の方法で行うことができる。

15 反応は化合物(X I)に対して化合物(IV'') 0.5～5当量、好ましくは0.8～2当量である。

反応温度は-50～150℃、好ましくは-20～100℃である。

反応時間は化合物(X I)又は(IV'')の種類、溶媒及び塩基の種類、反応温度等により異なるが、通常約1分間ないし約100時間、好ましくは約15分間ないし約48時間である。

20

### 方法T

化合物(X I)又はその塩と、

式(IV''')



25

〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物(IV''')又はその塩とを反応させて、式(X I X')においてZ<sup>1</sup>が-CH(R<sup>6'</sup>)-であり、Z<sup>2</sup>が

結合手である化合物を製造する。

本法は、前述の方法Bと同様の方法で行うことができる。

反応は化合物(X I)に対して化合物(IV'') 0.5～5当量、好ましくは0.8～2当量である。

5 反応温度は-50～150℃、好ましくは-20～100℃である。

反応時間は化合物(X I)又は(IV'')の種類、溶媒及び塩基の種類、反応温度等により異なるが、通常約1分間ないし約100時間、好ましくは約15分間ないし約48時間である。

#### 10 方法U

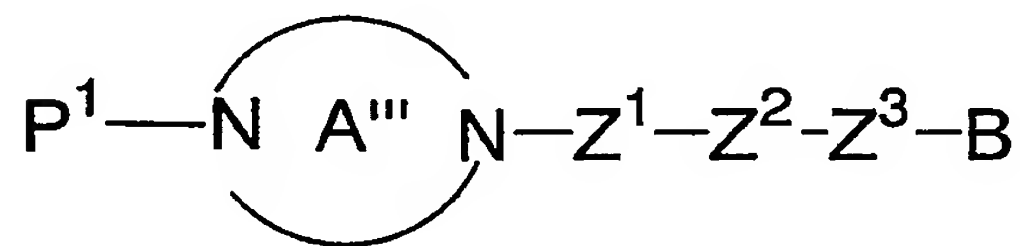
化合物(X I X')又はその塩と化合物(V I I I)とを反応させることにより、化合物(X I X)又はその塩を製造することができる。

15 本反応における反応条件、反応溶媒、反応時間等は方法Fにおける化合物(V I I)と化合物(V I I I)との反応で説明された反応条件等又はそれに準ずる方法によって行われる。

#### 方法V

化合物(X I X)又はその塩の環Aを構成する窒素原子上の保護基(P<sup>1</sup>)を除去することにより、

20 式(X X)



〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物(X X)又はその塩を製造することができる。

25 本反応における反応条件、反応溶媒、反応時間等は方法Mにおける化合物(X V)の脱保護反応で説明された反応条件等又はそれに準ずる方法によって行われる。

方法H'

化合物 (II) 又はその塩と化合物 (X I I) 又はそれらの塩とを反応させて、式 (X) において Y' が  $-(C=O)-$  である化合物を製造する。

本法は、前述の方法 C と同様の方法で行うことができる。

5 反応は化合物 (II) に対して化合物 (X I I) 0.5 ~ 5 当量、好ましくは 0.8 ~ 2 当量である。

反応温度は  $-50 \sim 150^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは  $-20 \sim 100^{\circ}\text{C}$  である。

反応時間は化合物 (II) 又は (X I I) の種類、溶媒及び塩基の種類、反応温度等により異なるが、通常約 1 分間ないし約 100 時間、好ましくは約 15 分間  
10 ないし約 48 時間である。

方法 I'

化合物 (II) 又はその塩と化合物 (X I I I) 又はそれらの塩とを反応させて、式 (X) において Y' が結合手である化合物を製造する。

15 本法は、前述の方法 D と同様の方法で行うことができる。

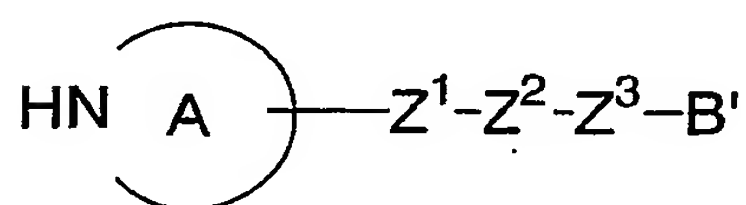
反応は化合物 (II) に対して化合物 (X I I I) 0.5 ~ 5 当量、好ましくは 0.8 ~ 2 当量である。

反応温度は  $-50 \sim 150^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは  $-20 \sim 100^{\circ}\text{C}$  である。

反応時間は化合物 (II) 又は (X I I I) の種類、溶媒及び塩基の種類、反応温度等により異なるが、通常約 1 分間ないし約 100 時間、好ましくは約 15 分間  
20 ないし約 48 時間である。

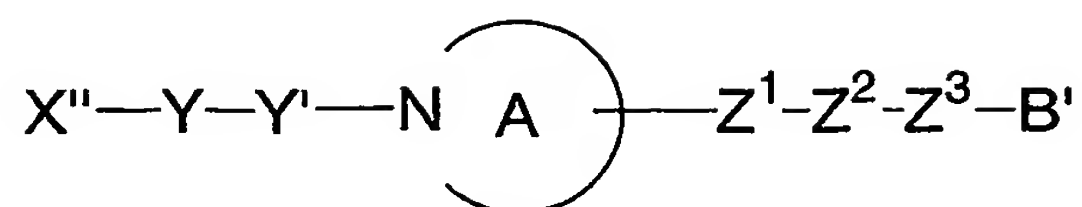
方法H' '

式 (X I X' ')



25 [式中の記号は前記と同意義を示す。] で表される化合物 (X I X' ' ) 又はその塩と化合物 (X I I) 又はそれらの塩とを反応させて、

式 (X' )



においてY' が  $-(C=O)-$  である化合物を製造する。

本法は、前述の方法Cと同様の方法で行うことができる。

5 反応は化合物 (X I X' ) に対して化合物 (X I I) 0.5 ~ 5 当量、好ましくは0.8 ~ 2 当量である。

反応温度は  $-50 \sim 150^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは  $-20 \sim 100^{\circ}\text{C}$  である。

反応時間は化合物 (X I X' ) 又は (X I I) の種類、溶媒及び塩基の種類、  
反応温度等により異なるが、通常約1分間ないし約100時間、好ましくは約1  
10 5分間ないし約48時間である。

#### 方法 I' ,'

化合物 (X I X' ) 又はその塩と化合物 (X I I I) 又はそれらの塩とを反応させて、式 (X' ) においてY' が結合手である化合物を製造する。

15 本法は、前述の方法Dと同様の方法で行うことができる。

反応は化合物 (X I X' ) に対して化合物 (X I I I) 0.5 ~ 5 当量、好ましくは0.8 ~ 2 当量である。

反応温度は  $-50 \sim 150^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは  $-20 \sim 100^{\circ}\text{C}$  である。

20 反応時間は化合物 (X I X' ) 又は (X I I I) の種類、溶媒及び塩基の種類、反応温度等により異なるが、通常約1分間ないし約100時間、好ましくは約15分間ないし約48時間である。

#### 方法 U'

25 化合物 (X' ) 又はその塩と化合物 (V I I I) を反応させることにより、化合物 (X) 又はその塩を製造することができる。

本反応における反応条件、反応溶媒、反応時間等は方法Fにおける化合物 (V I I) と化合物 (V I I I) との反応で説明された反応条件等又はそれに準ずる

方法によって行われる。

また、他の原料化合物 (I V)、(I V')、(V I)、(V I I I) および (I X) は自体公知の方法又はそれに準ずる方法によって製造することができる。

5 前記の各反応によって化合物が遊離の状態で得られる場合には、常法に従って塩に変換してもよく、また塩として得られる場合には、常法に従って遊離体又はその他の塩に変換することもできる。

ここで、塩としては、反応に支障を来たさないものであれば、何れのものでもよいが、例えば、化合物 (I) で用いられる塩と同様なものなどが挙げられる。

10 前記した化合物 (I) および原料化合物の合成の各反応において、原料化合物が置換基としてアミノ基、カルボキシ基、ヒドロキシ基などを有する場合、これらの基にペプチド化学などで一般的に用いられるような保護基が導入されたものを用いてもよく、反応後に必要に応じて保護基を除去することにより目的化合物を得ることができる。

15 アミノ基の保護基としては、例えば、前記したイミノ基の保護基と同様の基およびフタロイルなどが用いられる。

カルボキシ基の保護基としては、例えば、置換基を有していてもよい、C<sub>1-6</sub>アルキル（例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、tert-ブチルなど）、アリル、ベンジル、フェニル、トリチルまたはトリアルキルシリルなどが用いられる。これらの置換基としては、ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、ホルミル、C<sub>1-6</sub>アルキル-カルボニル（例えば、アセチル、プロピオニル、バレリルなど）、ニトロ基などが用いられ、置換基の数は1ないし3個程度である。

25 ヒドロキシ基の保護基としては、例えば、置換基を有していてもよい、C<sub>1-6</sub>アルキル（例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、tert-ブチルなど）、C<sub>7-10</sub>アラルキル（例えば、ベンジルなど）、ホルミル、C<sub>1-6</sub>アルキル-カルボニル（例えば、アセチル、プロピオニルなど）、ベンゾイル、C<sub>7-10</sub>アラルキル-カルボニル（例えば、ベンジルカルボニルなど）、



テトラヒドロピラニル、フラニルまたはシリルなどが用いられる。これらの置換基としては、ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、 $C_{1-6}$ アルキル（例えば、メチル、エチル、 $n$ -プロピルなど）、フェニル、 $C_{7-10}$ アラルキル（例えば、ベンジルなど）、 $C_{1-6}$ アルコキシ（例えば、メトキシ、エトキシ、 $n$ -プロポキシなど）、ニトロ基などが用いられ、置換基の数は1ないし4個程度である。

また、保護基の除去方法としては、それ自体公知またはそれに準じた方法が用いられるが、例えば、酸、塩基、還元、紫外光、ヒドラジン、フェニルヒドラジン、 $N$ -メチルジチオカルバミン酸ナトリウム、テトラブチルアンモニウムフルオリド、酢酸パラジウムなどで処理する方法が用いられる。

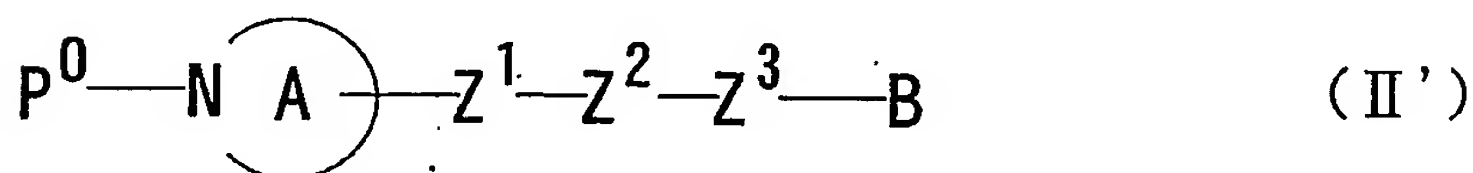
このようにして得られる化合物 (I) は、反応混合物から自体公知の手段、例えば抽出、濃縮、中和、濾過、再結晶、カラムクロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー等の手段を用いることによって、単離、精製することができる。

式 (I) で表される化合物の塩は、それ自体公知の手段に従い、例えば式 (I) で表される化合物に無機酸又は有機酸を加えることによって製造することができる。

化合物 (I) に光学異性体が存在し得る場合、これら個々の光学異性体及びそれら混合物のいずれも当然本発明の範囲に包含されるものであり、所望によりこれらの異性体をそれ自体公知の手段に従い光学分割もしくは個別に製造することもできる。

また、化合物 (I) は水和物であってもよく、水和物及び非水和物のいずれも本発明の範囲に包含されるものである。

式 (II')



〔式中、 $P^0$ は水素原子またはイミノ基の保護基を示し、他の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物またはその塩は、化合物 (I) などの医薬化合物の

合成中間体などとして有用である。

P<sup>0</sup>で表されるイミノ基の保護基としては、前記したP<sup>1</sup>で表されるイミノ基の保護基と同様のものなどが用いられる。

5       本発明の化合物 (I) は、低毒性で安全であり（例えば、急性毒性、慢性毒性、  
遺伝毒性、生殖毒性、心毒性、薬物相互作用、癌原性などの点から医薬としてより  
優れており）、FXaを阻害し、抗凝固作用を有するので、動物とりわけ哺乳  
動物（例えばヒト、サル、ネコ、ブタ、ウマ、ウシ、マウス、ラット、モルモッ  
ト、イヌ、ウサギ等）の各種動脈および静脈血栓症、例えば、心筋梗塞、脳梗塞、  
10    深部静脈血栓症、肺血栓塞栓症、閉塞性動脈硬化症、エコノミークラス症候群、  
手術中・術後の血栓塞栓症、ならびに次のような疾患の予防又は治療に有用であ  
り、中でも虚血性脳梗塞（特に、心房細動等による心原性脳塞栓症や動脈硬化の  
進展又は血液凝固系亢進に起因した虚血性脳梗塞）、深部静脈血栓症、肺血栓塞  
栓症等の予防又は治療に使用することが好ましい。

15    脳：

脳梗塞、虚血性脳血管障害、心房細動や心不全並びに弁膜症などに起因した脳塞  
栓症、急性虚血性脳卒中、急性期脳血栓症、くも膜下出血後の脳血管攣縮、アル  
ツハイマー病、一過性脳虚血発作（TIA）、混合痴呆、脳血管性痴呆、無症候性/  
多発性脳梗塞、ラクナ梗塞等の予防・治療、脳梗塞の予後改善・二次発症予防、  
20    頭蓋外および内動脈バイパス術後の血栓予防・治療、脳梗塞（とりわけ虚血性脳  
血管障害）に対する血栓溶解剤との併用又は補助的使用、脳梗塞発症予防におけ  
るアスピリンなどの抗血小板薬との併用療法等。

心臓：

急性心筋梗塞などの急性冠動脈疾患、心筋梗塞、虚血性冠動脈疾患、不安定狭心  
症、心筋症、急性心不全、うつ血性慢性心不全、弁膜症等の予防・治療、狭心症  
25    など急性冠動脈疾患の予後改善・二次発症予防、人工弁又は人工心臓置換術後の  
血栓予防・治療、ステント留置又はPTCA（経皮的冠動脈血管形成術）施行又  
はアテレクトミー等冠動脈インターベンション後の血管再閉塞および狭窄の予  
防・治療、冠動脈バイパス術後の血管再閉塞および狭窄の予防・治療、急性冠動

脈疾患に対する血栓溶解剤との併用又は補助的使用、心筋梗塞発症予防におけるアスピリンなど抗血小板薬との併用療法等。

末梢：

5 深部静脈血栓症、慢性動脈閉塞症、閉塞性動脈硬化症、バージャー病など末梢循環不全、凍傷後の末梢循環不全、動脈瘤、静脈瘤、成人性呼吸促迫症候群、急性腎不全、慢性腎疾患（例えば糖尿病性腎症、慢性糸球体腎炎、IgA腎症等）、糖尿病性の循環障害、疼痛、神経障害、糖尿病性網膜症など糖尿病性合併症等の予防・治療、深部静脈血栓症の予後改善・二次発症予防、人工股関節全置換術（THA）・人工膝関節全置換術（TKA）を含む関節手術後の深部静脈血栓症・肺血栓塞栓症の予防・治療、脊椎手術を含む整形外科・形成外科・一般外科手術後の深部静脈血栓症・肺血栓塞栓症の予防・治療、末梢血管バイパス術又は人工血管・大静脈フィルター留置後の血栓予防・治療、ステント留置又はPTA（経皮的血管形成術）施行又はアテレクトミー等末梢血管インターベンション後の血管再閉塞および狭窄の予防・治療、急性内科疾患に伴う深部静脈血栓症・肺血栓塞栓症の予防・治療、深部静脈血栓症および肺血栓塞栓症に対する血栓溶解剤との併用又は補助療法、閉塞性動脈硬化症など末梢循環不全治療におけるアスピリンなど抗血小板薬との併用療法等。

その他：

20 肺塞栓症、急性肺塞栓症、エコノミークラス症候群、透析による血小板減少・血液凝固系亢進・補体活性化、大手術時の血小板減少、血小板減少性紫斑病、動脈硬化の進展・癌転移・全身性炎症反応症候群（SIRS）又は肺炎・癌・白血病・大手術・敗血症患者などで発症する播種性血管内凝固症候群（DIC）、阻血又は虚血又は血液の鬱滞による肝機能障害などの各種臓器障害、ショック又はDICの進行によって生じる各種臓器不全（例えば、肺不全、肝不全、腎不全、心不全等）、全身性エリテマトーデス、膠原病、甲状腺機能亢進症、産褥麻痺などの  
25 予防・治療、移植時の拒絶反応抑制、移植時の臓器保護又は機能改善、血液体外循環時の灌流血液の凝固防止、ヘパリン投与に起因した血小板減少症発症時の代替療法的使用、褥創や創傷治癒の促進、各種ホルモン補充療法時の血液過凝固反応の亢進抑制、ワルファリンを含むクマリン系薬剤耐性又は禁忌患者への代替療

法的使用、血液製剤又は血液凝固因子含有製剤投与時の過凝固反応の亢進抑制等。

本発明の化合物 (I) はそのままあるいは薬理学的に許容される担体を配合し、経口的又は非経口的に投与することができる。

5       本発明の化合物 (I) を含有する本発明の製剤は、経口投与する場合の剤形としては、例えば錠剤（糖衣錠、フィルムコーティング錠を含む）、丸剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤（ソフトカプセル剤、マイクロカプセル剤を含む）、シロップ剤、乳剤、懸濁剤等が挙げられ、また、非経口投与する場合の剤形としては、例えば注射剤、注入剤、点滴剤、坐剤等が挙げられる。また、適当な基剤（例、酪酸の重合体、グリコール酸の重合体、酪酸-グリコール酸の共重合体、酪酸の重合体とグリコール酸の重合体との混合物、ポリグリセロール脂肪酸エステル等）と組み合わせ徐放性製剤とすることも有効である。

10

本発明製剤中の化合物 (I) の含有量は、製剤の形態に応じて相違するが、通常、製剤全体に対して 2 ないし 85 重量%、好ましくは 5 ないし 70 重量%である。

15       化合物 (I) を上記の剤形に製造する方法としては、当該分野で一般的に用いられている公知の製造方法を適用することができる。また、上記の剤形に製造する場合には、必要に応じて、その剤形に製する際に製剤分野において通常用いられる賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、甘味剤、界面活性剤、懸濁化剤、乳化剤等を適宜、適量含有させて製造することができる。

20       例えば、化合物 (I) を錠剤に製する場合には、賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤等を含有させて製造することができ、丸剤及び顆粒剤に製する場合には、賦形剤、結合剤、崩壊剤等を含有させて製造することができる。また、散剤及びカプセル剤に製する場合には賦形剤等を、シロップ剤に製する場合には甘味剤等を、乳剤又は懸濁剤に製する場合には懸濁化剤、界面活性剤、乳化剤等を含有させて製造することができる。

25

賦形剤の例としては、乳糖、白糖、ブドウ糖、でんぷん、蔗糖、微結晶セルロース、カンゾウ末、マンニトール、炭酸水素ナトリウム、リン酸カルシウム、硫酸カルシウム等が挙げられる。

結合剤の例としては、5ないし10重量%デンプンのり液、10ないし20重量%アラビアゴム液又はゼラチン液、1ないし5重量%トラガント液、カルボキシメチルセルロース液、アルギン酸ナトリウム液、グリセリン等が挙げられる。

崩壊剤の例としては、でんぷん、炭酸カルシウム等が挙げられる。

5 滑沢剤の例としては、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、ステアリン酸カルシウム、精製タルク等が挙げられる。

甘味剤の例としては、ブドウ糖、果糖、転化糖、ソルビトール、キシリトール、グリセリン、単シロップ等が挙げられる。

10 界面活性剤の例としては、ラウリル硫酸ナトリウム、ポリソルベート80、ソルピタンモノ脂肪酸エステル、ステアリン酸ポリオキシシル40等が挙げられる。

懸濁化剤の例としては、アラビアゴム、アルギン酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ベントナイト等が挙げられる。

乳化剤の例としては、アラビアゴム、トラガント、ゼラチン、ポリソルベート80等が挙げられる。

15 更に、化合物(I)を上記の剤形に製造する場合には、所望により、精製分野において通常用いられる着色剤、保存剤、芳香剤、矯味剤、安定剤、粘稠剤等を適量、適量添加することができる。

20 化合物(I)を含有する本発明の製剤は、安定かつ低毒性で安全に使用することができる。その1日の投与量は患者の状態や体重、化合物の種類、投与経路等によって異なるが、例えば血栓症の患者に経口投与する場合には、成人(体重約60kg)1日当りの投与量は有効成分(式(I)で表される化合物又はその塩)として約1ないし1000mg、好ましくは約3ないし500mg、さら好ましくは約5ないし300mgであり、これらを1回または2ないし3回に分けて投与すること  
25 ができる。

本発明の化合物(I)を非経口的に投与する場合は、通常、液剤(例えば注射剤)の形で投与する。その1回投与量は投与対象、対象臓器、症状、投与方法などによっても異なるが、例えば注射剤の形にして、通常体重1kgあたり約0.01mg~約100mg、好ましくは約0.01~約50mg、より好ましくは約0.



0.1～約20mgを静脈注射により投与するのが好都合である。注射剤としては、静脈注射剤のほか、皮下注射剤、皮内注射剤、筋肉注射剤、点滴注射剤などが含まれ、また持続性製剤としては、イオントフォレシス経皮剤などが含まれる。かかる注射剤は自体公知の方法、すなわち、本発明の化合物(I)を無菌の水性液もしくは油性液に溶解、懸濁または乳化することによって調製される。注射用の水性液としては生理食塩水、ブドウ糖やその他の補助薬を含む等張液（例えば、D-ソルビトール、D-マンニトール、塩化ナトリウムなど）などがあげられ、適当な溶解補助剤、例えばアルコール（例えばエタノール）、ポリアルコール（例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール）、非イオン性界面活性剤（例えばポリソルベート80、HCO-50）などと併用してもよい。油性液としては、ゴマ油、大豆油などがあげられ、溶解補助剤として安息香酸ベンジル、ベンジルアルコールなどと併用してもよい。また、緩衝剤（例えば、リン酸緩衝液、酢酸ナトリウム緩衝液）、無痛化剤（例えば、塩化ベンザルコニウム、塩酸プロカインなど）、安定剤（例えば、ヒト血清アルブミン、ポリエチレングリコールなど）、保存剤（例えば、ベンジルアルコール、フェノールなど）などと配合してもよい。調製された注射液は、通常、アンプルに充填される。

本発明の製剤は、適宜、血栓溶解剤（例、TPA、ヘパリン、ウロキナーゼ等）、アルツハイマー治療薬（例えばアバン、カラン等）、コレステロール治療薬（例、シンバスタチン、プラバスタチン等のHMG-CoA還元酵素阻害薬等）、TG低下薬（例、クロフィブラート等）、AII拮抗薬（例、カンデサルタン シレキセチル、ロサルタン等）、抗血小板薬（例、クロピドグレル、アブシキシマブ、アスピリン等）、Ca拮抗薬（例、カルスロット、アムロジピン等）、ACE阻害薬（例、エナラプリル、カプトプリル等）、 $\beta$ 遮断薬（例、メトプロロール、カルベジロール等）、抗不整脈薬（例、プロカインアミド等）等の薬剤（以下、併用薬剤と略記する）と組み合わせて用いることができる。該併用薬剤は、低分子化合物であってもよく、また高分子の蛋白、ポリペプチド、抗体であるか、あるいはワクチン等であってもよい。この際、本発明の化合物と併用薬剤の投与形態は、特に限定されず、投与時に、本発明の化合物と併用薬剤とが組み合わせられていればよい。このような投与形態としては、例えば、（1）本発明の化合物と併用薬



剤とを同時に製剤化して得られる単一の製剤の投与、(2) 本発明の化合物と併用薬剤とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の同一投与経路での同時投与、

(3) 本発明の化合物と併用薬剤とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の同一投与経路での時間差をおいての投与、(4) 本発明の化合物と併用薬剤とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の異なる投与経路での同時投与、(5) 本発明の化合物と併用薬剤とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の異なる投与経路での時間差をおいての投与(例えば、本発明の化合物→併用薬剤の順序での投与、あるいは逆の順序での投与)などが挙げられる。併用薬剤の投与量は、臨床上用いられている用量を基準として適宜選択することができる。また、本発明の化合物と併用薬剤の配合比は、投与対象、投与ルート、対象疾患、症状、組み合わせなどにより適宜選択することができる。例えば投与対象がヒトである場合、本発明の化合物1重量部に対し、併用薬剤を0.01ないし100重量部用いればよい。

本発明の化合物(I)は、優れたFXa阻害作用を有し、出血の副作用も少なく、また経口吸収しうる抗血液凝固剤として有用であり、血栓や梗塞に基づく各種疾病の予防・治療に有利に用いられる。

本発明はさらに下記の実施例、製剤例及び実験例で詳しく説明されるが、これらの例は単なる実例であって本発明を限定するものではなく、また本発明の範囲を逸脱しない範囲で変化させてもよい。

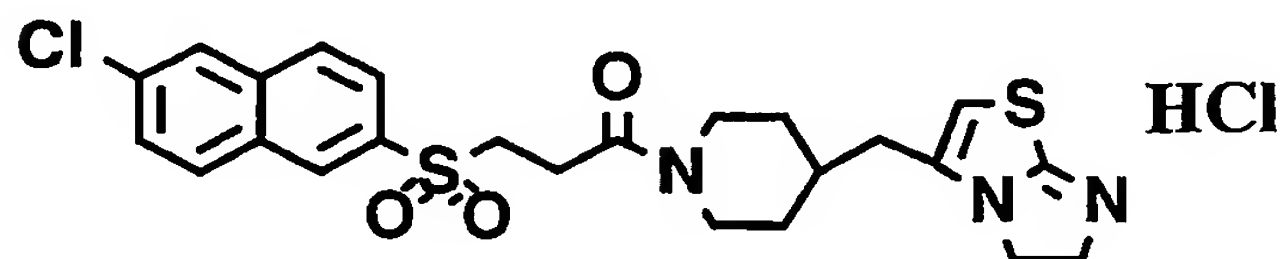
実施例のカラムクロマトグラフィーにおける溶出はTLC (Thin Layer Chromatography, 薄層クロマトグラフィー) による観察下に行なわれた。TLC観察においては、TLCプレートとしてメルク (Merck) 社製の60F254または富士シリシア化学社製のNHを、展開溶媒としてはカラムクロマトグラフィーで溶出溶媒として用いられた溶媒を、検出法としてUV検出器を採用した。カラム用シリカゲルは同じくメルク社製のキーゼルゲル60 (70ないし230メッシュ) またはキーゼルゲル60 (230ないし400メッシュ) を用いた。カラム用塩基性シリカゲルは富士シリシア化学社製の塩基性シリカNH-DM102

0 (100ないし200メッシュ)を用いた。NMRスペクトルは内部又は外部基準としてテトラメチルシランを用いてバリアンGemini 200型スペクトロメーターで測定し、化学シフトを $\delta$ 値で、カップリング定数をHzで示した。IRスペクトルは島津FTZ R-8200型スペクトロメーターで測定した。混合溶媒において( )内に示した数値は各溶媒の容量混合比である。また溶液における%は溶液100mL中のg数を表わす。実施例中の記号は次のような意味である。

- s : シングレット (singlet)
- d : ダブルレット (doublet)
- t : トリプレット (triplet)
- 10 q : クワルテット (quartet)
- dd : ダブル ダブルレット (double doublet)
- m : マルチプレット (multiplet)
- br : ブロード (broad)
- brs : ブロード シングレット (broad singlet)
- 15 brd : ブロード ダブルレット (broad doublet)
- J : カップリング定数 (coupling constant)
- WSC : 水溶性カルボジイミド
- THF : テトラヒドロフラン
- DMF : ジメチルホルムアミド
- 20 DMSO : ジメチルスルホキシド
- HOBt : 1-ヒドロキシベンズトリアゾール
- AIBN : 2, 2'-アゾビス (イソブチロニトリル)
- NBS : N-ブロモスクシンイミド
- Me : メチル
- 25 Et : エチル
- Pr : プロピル
- Bu : ブチル
- Ac : アセチル

## 実施例 1

3-((1-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)-1-ピペリジニル)メチル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[2,1-b][1,3]チアゾール塩酸塩



1a) 4-((5,6-ジヒドロイミダゾ[2,1-b][1,3]チアゾール-3-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル臭化水素酸塩

4-(2-オキソプロピル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(1.0 g)と5,5-ジブ  
ロモバルビツール酸(1.2 g)をエーテル(30 mL)に溶解し、一晩かき混ぜた。析出  
した結晶をろ去し、ろ液を濃縮した。残留物にエチレンチオウレア(0.46 g)およ  
びエタノール(30 mL)を加え、一晩還流した。析出した結晶をろ取し、題記化合物  
(0.55 g)を淡黄色結晶として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.02-1.21 (2H, m), 1.45 (9H, s), 1.66-1.91 (3H, m), 2.20  
(1H, d, J = 6.9), 2.61-2.80 (2H, m), 3.73 (2H, t, J = 9.3), 4.07-4.13 (2H,  
m), 4.22 (2H, t, J = 9.3), 5.23 (1H, s).

1b) 3-((1-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)-1-ピペリジニル)メチル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[2,1-b][1,3]チアゾール

実施例1a)で得られた化合物(0.55 g)をトリフルオロ酢酸(10 mL)に溶解し、室温  
で1時間かき混ぜた。溶媒を濃縮後、残留物にジクロロメタン(20 mL)、トリエチ  
ルアミン(0.38 mL)を加え、氷冷下で、3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プ  
ロピオン酸(0.4 g)、HOBt(0.23 g)、WSC(0.29 g)を加え室温で16時間かき混ぜた。  
反応液を炭酸カリウム水溶液でアルカリ性にした後、クロロホルムで抽出し、抽  
出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残留物を塩基性シリカ  
ゲルカラムで精製して題記化合物(0.13 g)を白色粉末として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.08-1.22 (1H, m), 1.78-1.93 (3H, m), 2.25-2.31 (2H, m),  
2.53-2.69 (1H, m), 2.90-3.15 (4H, m), 3.59-3.85 (2H, m), 3.80-3.95 (3H,  
m), 4.32 (2H, t, J = 9.2), 4.55-4.62 (1H, m), 5.40 (1H, s), 7.66 (1H, dd,  
J = 2.2, 8.8), 7.95-8.05 (4H, m), 8.55 (1H, s).

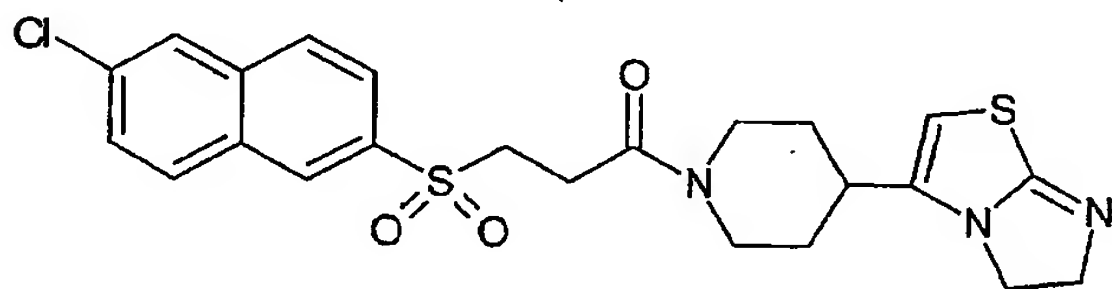
1c) 3-((1-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)-1-ピペリジニル)メチル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[2,1-b][1,3]チアゾール塩酸塩

実施例1b)で得られた化合物(0.23 g)を塩化水素のエーテル溶液で処理することにより、題記化合物(0.16 g)を白色結晶として得た。

5 NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0.65-0.91 (1H, m), 0.96-1.22 (2H, m), 1.43-4.79 (3H, m), 2.30-2.47 (2H, m), 2.60-2.79 (2H, m), 2.84-3.12 (1H, m), 3.52-3.68 (2H, m), 3.69-3.89 (1H, m), 4.07-4.40 (5H, m), 6.49 (1H, s), 7.96-7.73 (1H, m), 7.93-7.97 (1H, m), 8.17-8.28 (3H, m), 8.61 (1H, s), 9.78 (1H, s).

## 10 実施例 2

3-(1-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)-1-ピペリジニル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[2,1-b][1,3]チアゾール



15 2a) 4-(5,6-ジヒドロイミダゾ[2,1-b][1,3]チアゾール-3-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル臭化水素酸塩

4-アセチルピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(1.0 g)と5,5-ジブロモバルビツール酸(1.2 g)をエーテル(30 mL)に溶解し、一晩かき混ぜた。析出した結晶をろ去し、ろ液を濃縮した。残留物にエチレンチオウレア(0.46 g)およびエタノール(30 mL)を加え、一晩還流した。析出した結晶をろ取し、題記化合物(0.55 g)を淡黄色結晶として得た。

20 NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.12-1.58 (2H, m), 1.45 (9H, s), 1.68-2.05 (3H, m), 2.60-2.88 (2H, m), 3.76 (2H, t, J = 9.2), 4.05-4.15 (2H, m), 4.22 (2H, t, J = 9.2), 5.23 (1H, s).

25 2b) 3-(1-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)-1-ピペリジニル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[2,1-b][1,3]チアゾール

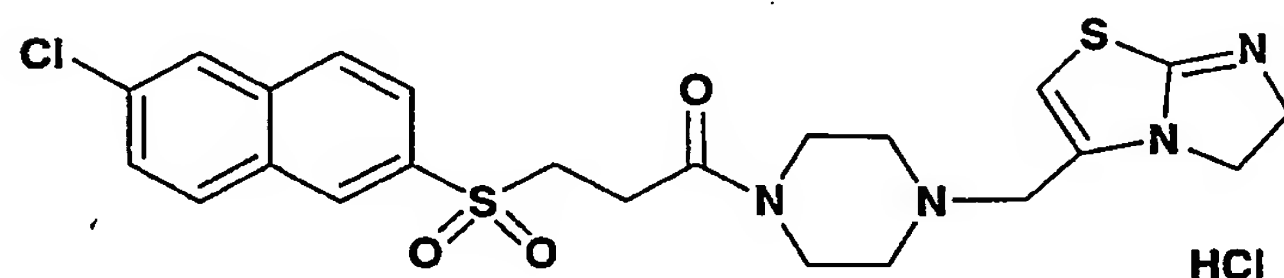
実施例2a)で得られた化合物(0.50 g)をトリフルオロ酢酸(10 mL)に溶解し、室温で1時間かき混ぜた。溶媒を留去し、残留物にジクロロメタン(20 mL)とトリエチ

ルアミン(0.38 mL)を加え、氷冷下に3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロ  
ピオン酸(0.4 g)、HOBt(0.23 g)およびWSC(0.29 g)を加え室温で16時間かき混ぜ  
た。反応液を炭酸カリウム水溶液でアルカリ性にした後、クロロホルムで抽出し、  
抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残留物を塩基性シリ  
カゲルカラムで精製して題記化合物(0.16 g)を白色粉末として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.21-1.61 (2H, m), 1.85-1.99 (2H, m), 2.33-2.50 (1H, m),  
2.55-2.62 (2H, m), 2.83-2.91 (2H, m), 3.01-3.13 (1H, m), 3.51-3.59 (1H,  
m), 3.77 (2H, t, J = 9.2), 3.88-3.95 (1H, m), 4.22 (2H, t, J = 9.2), 4.55-4.62  
(1H, m), 5.23 (1H, s), 7.58 (1H, dd, J = 1.8, 8.8), 7.86-7.95 (4H, m), 8.46  
(1H, s).

### 実施例 3

3-((4-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)-1-ピペラジニル)  
メチル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[2,1-b][1,3]チアゾール塩酸塩



3a) 1-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロピオニル)ピペラジン

1-ピペラジンカルボン酸tert-ブチル(5.0 g)をジクロロメタン(20 mL)に溶解し、  
トリエチルアミン(3.8 mL)を加え、氷冷下で3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニ  
ル)プロピオン酸(8.0 g)、HOBt(4.5 g)およびWSC(5.7 g)を加え室温で16時間かき  
混ぜた。反応液を炭酸カリウム水溶液でアルカリ性にした後、クロロホルムで抽  
出、抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して、残留物をトリ  
フルオロ酢酸(25 mL)に溶解し、室温で1時間かき混ぜた。反応液を濃縮後、炭酸  
カリウム水溶液でアルカリ性にし、クロロホルムで抽出した。抽出液を無水硫酸  
マグネシウムで乾燥し、溶媒を濃縮して題記化合物(8.7 g)を淡褐色油状物として  
得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.77 (2H, t, J = 5.1), 2.83-2.88 (4H, m), 3.42 (2H, t, J  
= 9.2), 3.48-3.58 (4H, m), 7.57 (1H, dd, J = 2.1, 9.0), 7.90-7.94 (4H, m),

8.46 (1H, s).

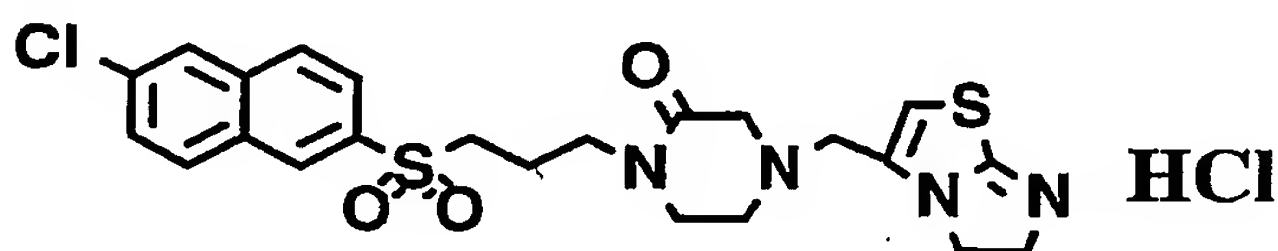
3b) 3-((4-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)-1-ピペラジニル)メチル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[2,1-b][1,3]チアゾール

実施例3a)で得られた化合物(1.0 g)をDMF(30 mL)に溶解し、炭酸カリウム(0.75 g)と3-クロロメチル-5,6-ジヒドロイミダゾ[2,1-b][1,3]チアゾール塩酸塩(0.58 g)を加え、70℃で4時間かき混ぜた。溶媒を留去後、残留物を水に注ぎ込み、クロロホルム-メタノールの混合液で抽出し、抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残留物を塩基性シリカゲルカラムで精製して無色油状物を得た。この油状物を酢酸エチルに溶解し、4 N塩化水素酢酸エチル溶液(0.4 mL)を加え、析出した固体をろ取して題記化合物(0.80 g)を無色粉末として得た。

NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2.75-2.89 (4H, m), 3.46-3.67 (6H, m), 4.26-4.31 (6H, m), 4.56-4.68 (2H, m), 7.02-7.23 (1H, s), 7.73-7.79 (1H, m), 7.98-8.04 (1H, m), 8.18-8.34 (3H, m), 8.67 (1H, s).

#### 実施例 4

1-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロピル)-4-(5,6-ジヒドロイミダゾ[2,1-b][1,3]チアゾール-3-イル)メチル-2-ピペラジノン塩酸塩



4a) 4-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)チオ)プロピル)-3-オキソピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル

3-オキソピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(2.0 g)をDMF(30 mL)に溶解し、水素化ナトリウム(0.5 g)を加え、氷冷下で2-クロロ-6-((3-クロロプロピル)チオ)ナフタレン(2.7 g)を加え、60℃で3時間かき混ぜた。反応液を水に注ぎ込み、クロロホルムで抽出し、抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムで精製して題記化合物(4.0 g)を淡褐色油状物として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.48 (9H, s), 1.92-1.99 (2H, m), 3.05 (2H, t, J = 6.8),



3.34 (2H, t, J = 5.8), 3.57 (2H, t, J = 6.8), 3.64 (2H, t, J = 5.8), 4.09 (2H, s), 7.40-7.46 (2H, m), 7.68-7.79 (4H, m).

4b) 4-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロピル)-3-オキソピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル

5 実施例4a)で得られた化合物(4.0 g)を酢酸エチル(50 mL)に溶解し、5℃以下で3-クロロ過安息香酸(7.4 g)を加え、1時間かき混ぜた。反応液を炭酸カリウム水溶液に注ぎ込み、クロロホルムで抽出し、抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、題記化合物(2.6 g)を白色結晶として得た。

10 NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.48 (9H, s), 2.04-2.12 (2H, m), 3.18-3.23 (2H, m), 3.36 (2H, t, J = 8.0), 3.54 (2H, t, J = 10.5), 3.66 (2H, t, J = 8.0), 4.06 (2H, s), 7.61 (1H, dd, J = 2.7, 13.8), 7.92-7.99 (4H, m), 8.48 (1H, s).

4c) 1-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロピル)-2-ピペラジノン

15 実施例4b)で得られた化合物(2.6 g)をトリフルオロ酢酸(15 mL)に溶解し、室温で1時間かき混ぜた。溶媒を留去し、残留物を炭酸カリウム水溶液に注ぎ込んだ。クロロホルムで抽出し、抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、題記化合物(2.4 g)を褐色油状物として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.01-2.08 (2H, m), 3.07 (2H, t, J = 4.6), 3.18-3.23 (2H, m), 3.31 (2H, t, J = 4.6), 4.48-4.52 (4H, m), 7.58-7.60 (1H, m), 7.90-7.97 (4H, m), 8.46 (1H, s).

20 4d) 1-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロピル)-4-(5,6-ジヒドロイミダゾ[2,1-b][1,3]チアゾール-3-イル)メチル-2-ピペラジノン

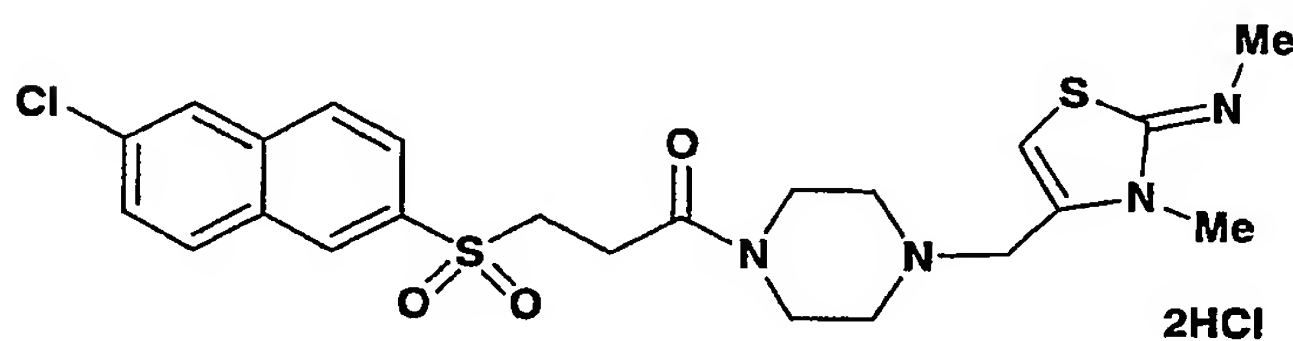
25 実施例4c)で得られた化合物(1.0 g)をDMF(30 mL)に溶解し、炭酸カリウム(0.75 g)と3-クロロメチル-5,6-ジヒドロイミダゾ[2,1-b][1,3]チアゾール塩酸塩(0.58 g)を加え、70℃で4時間かき混ぜた。溶媒を留去後、残留物を水に注ぎ込んだ。クロロホルム-メタノールの混合液で抽出し、抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残留物を塩基性シリカゲルカラムで精製して油状物を得た。この油状物をアセトンに溶解し、4N塩化水素のジエチルエーテルを加え、析出した固体をろ取して題記化合物(0.33 g)を淡黄色粉末として得た。

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.81-1.98 (2H, m), 3.42-3.98 (12H, m), 4.33-4.38 (2H,

m), 4.51-4.55 (2H, m), 7.05 (1H, s), 7.82-7.87 (1H, m), 8.07-8.11 (1H, m), 8.26-8.42 (3H, m), 8.74 (1H, s), 9.84 (1H, brs).

### 実施例 5

5 N-((2Z)-4-((4-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)-1-ピペラジニル)メチル)-3-メチル-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン)-N-メチルアミン 2 塩酸塩



10 実施例3a)で得られた1-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロピオニル)ピペラジン(2.5 g)、N-((2Z)-4-クロロメチル-3-メチル-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン)-N-メチルアミン塩酸塩(2.2 g)および炭酸カリウム(2.4 g)のDMF(50 mL)けん濁液を65℃で3時間かき混ぜた。溶媒を減圧留去し、残留物を炭酸カリウム水溶液で希釈、クロロホルムで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物を塩基性シリカゲルカラムで精製して得られた生成物を酢酸エチルに溶解し、塩化水素エーテル溶液を加え、濃縮乾固して、題記化合物(2.4 g)を無色粉末として得た。

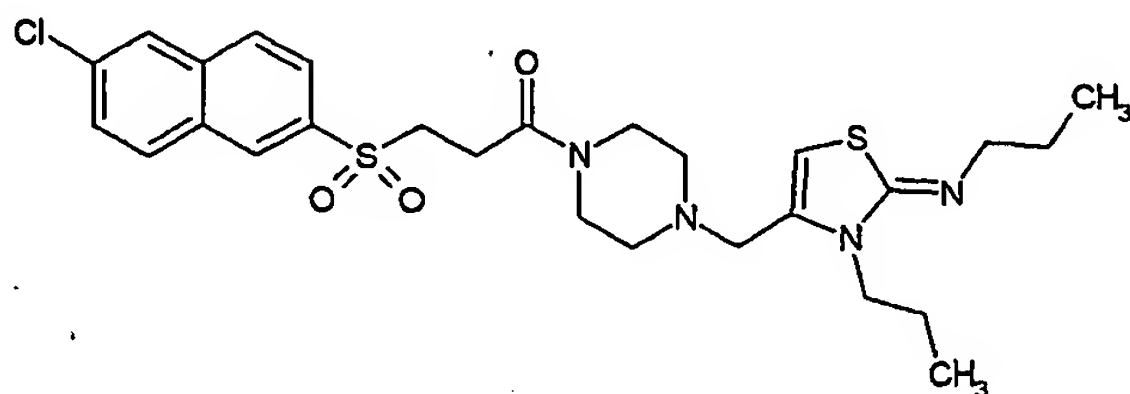
15 NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.70-1.82 (2H, m), 2.44-2.55 (4H, m), 2.93-3.01 (2H, m), 3.11 (3H, s), 3.34 (2H, s), 3.46 (3H, s), 3.53-3.70 (4H, m), 5.84 (1H, s), 7.68-7.73 (1H, m), 8.04-8.08 (4H, m), 8.58 (1H, s).

20

### 実施例 6

N-((2Z)-4-((4-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)-1-ピペラジニル)メチル)-3-プロピル-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン)-N-プロピルアミン

73



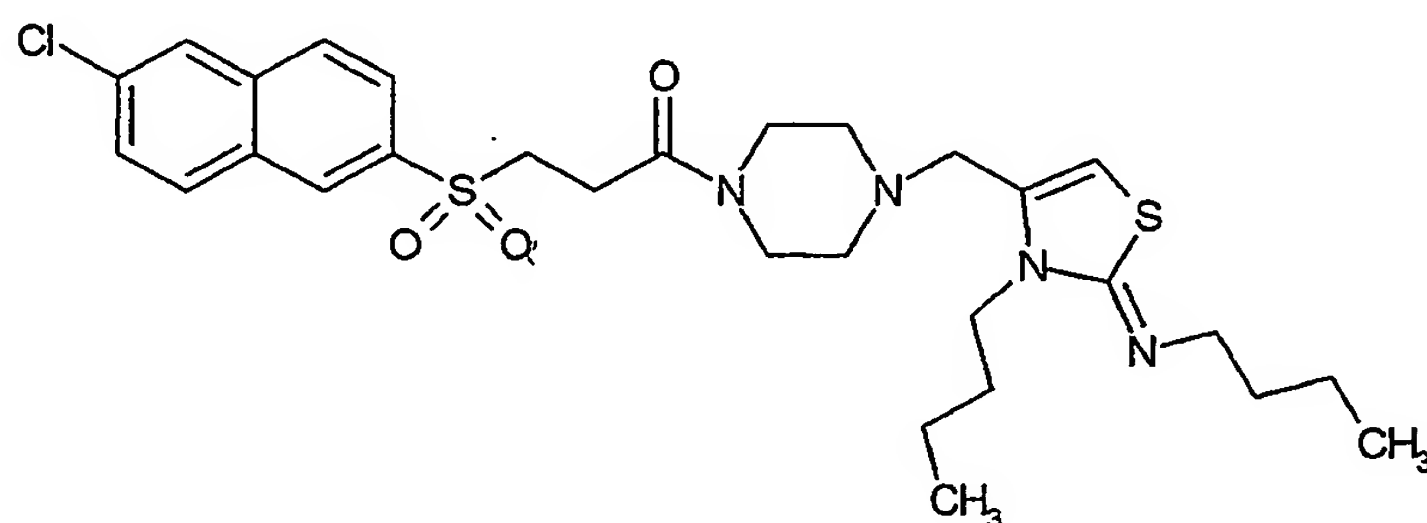
実施例3a)で得られた1-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロピオニル)ピ  
ペラジン (2.0 g) とN-(4-クロロメチル-3-プロピル-1,3-チアゾール-2(3H)-イリ  
デン)-N-プロピルアミン塩酸塩(1.6 g)から実施例3b)と同様にして、題記化合物  
5 (1.5 g)を淡黄色結晶として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.01-1.11 (6H, m), 1.72-1.83 (4H, m), 2.43-2.55 (4H, m),  
2.97 (2H, t, J = 7.6), 3.14 (2H, t, J = 7.0), 3.37 (2H, s), 3.53-3.70 (6H,  
m), 3.86 (2H, t, J = 7.8), 5.76 (1H, s), 7.61 (1H, dd, J = 1.4, 8.8), 8.04-8.08  
(4H, m), 8.58 (1H, s).

10

#### 実施例 7

N-((2Z)-3-ブチル-4-((4-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル  
)-1-ピペラジニル)メチル)-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン)-1-ブチルアミン



15

実施例3a)で得られた1-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロピオニル)ピ  
ペラジン (2.5 g) とN-(3-ブチル-4-クロロメチル-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデ  
ン)-N-ブチルアミン塩酸塩(2.3 g)から実施例3b)と同様にして、題記化合物(1.7  
g)を淡黄色結晶として得た。

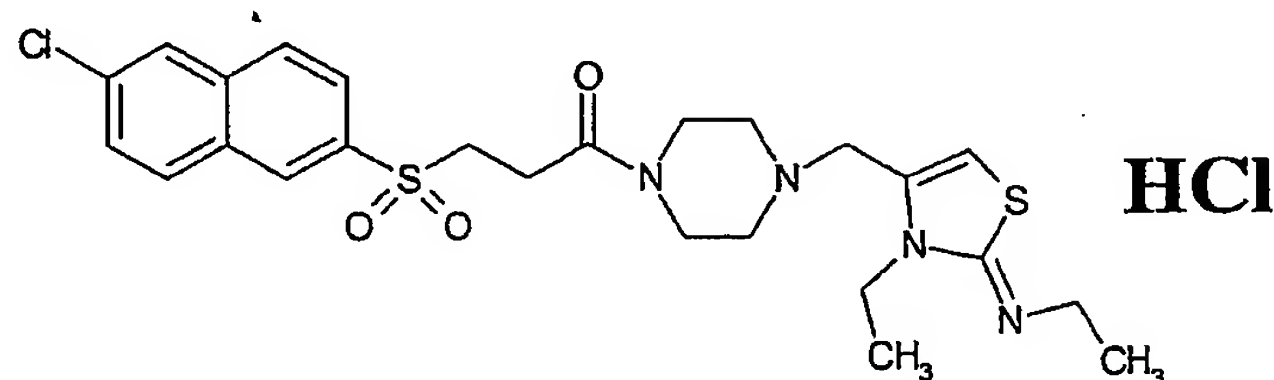
20

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.99-1.09 (6H, m), 1.37-1.76 (8H, m), 2.44-2.53 (4H, m),  
2.97 (2H, t, J = 7.4), 3.17 (2H, t, J = 7.0), 3.31 (2H, s), 3.53-3.70 (6H,  
m), 3.90 (2H, t, J = 8.2), 5.76 (1H, s), 7.61 (1H, dd, J = 1.4, 8.8), 8.04-8.08

(4H, m), 8.59 (1H, s).

### 実施例 8

N-((2Z)-4-((4-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)-1-ピペラジニル)メチル)-3-エチル-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン)-N-エチルアミン塩酸塩

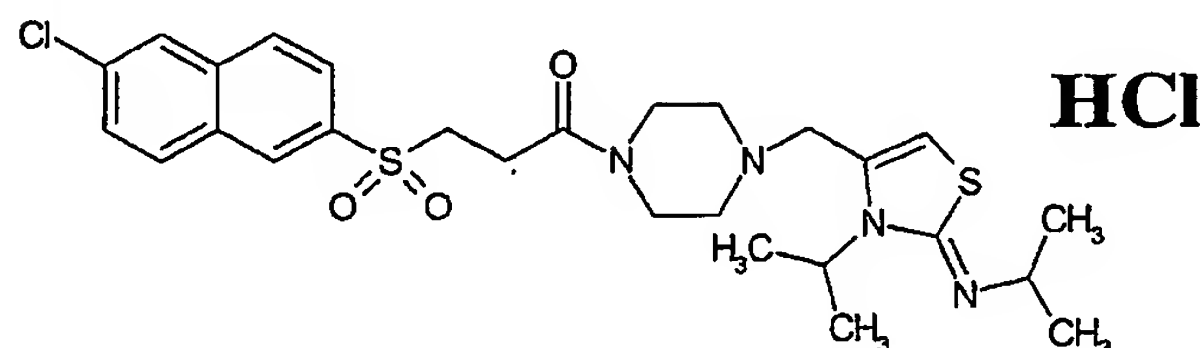


実施例3a)で得られた1-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロピオニル)ピペラジン(1.5 g)とN-(4-クロロメチル-3-エチル-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン)-N-エチルアミン塩酸塩(1.0 g)から実施例3b)と同様にして、得られた油状物をアセトン(2 mL)に溶解し、塩化水素のエタノール溶液を加え、析出した固体をろ取して題記化合物(0.51 g)を白色結晶として得た。

NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.19 (3H, t,  $J = 6.8$ ), 1.29 (3H, t,  $J = 7.3$ ), 2.80 (3H, t,  $J = 7.1$ ), 3.39 (3H, dt,  $J = 12.4, 6.2$ ), 3.57-3.68 (3H, m), 3.95 (6H, s), 4.33 (3H, s), 7.75 (1H, dd,  $J = 8.7, 2.1$ ), 8.00 (1H, dd,  $J = 8.8, 1.8$ ), 8.20 (1H, d,  $J = 8.9$ ), 8.26-8.33 (2H, m), 8.66 (1, s).

### 実施例 9

N-((2Z)-4-((4-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)-1-ピペラジニル)メチル)-3-イソプロピル-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン)-N-イソプロピルアミン塩酸塩



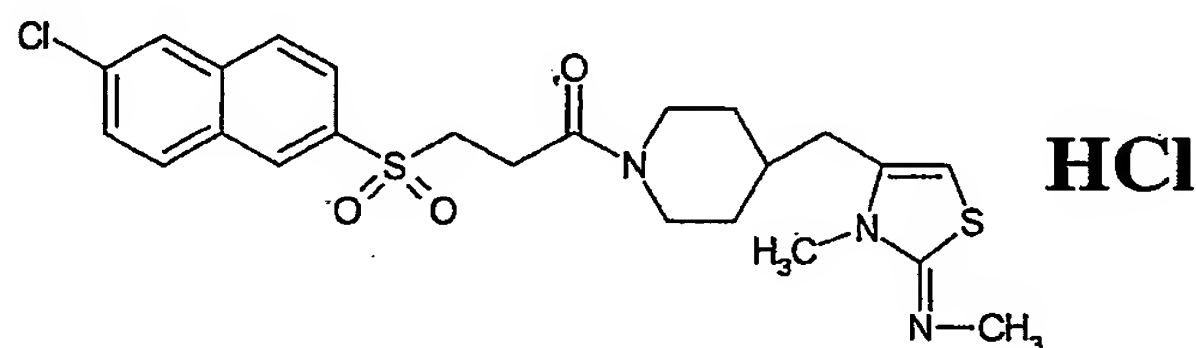
実施例3a)で得られた1-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロピオニル)ピ

ペラジン(1.4 g)とN-(4-クロロメチル-3-イソプロピル-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン)-N-イソプロピルアミン塩酸塩(1.0 g)から実施例3b)と同様にして、題記化合物(1.0 g)を白色結晶として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.23-1.27 (12H, m), 1.36-1.49 (2H, m), 2.45-2.54 (4H, m), 2.93-2.96 (2H, m), 3.25 (2H, s), 3.55-3.70 (6H, m), 4.41-4.58 (1H, m), 5.67 (1H, s), 7.68-7.73 (1H, m), 8.04-8.13 (4H, m); 8.58 (1H, s).

#### 実施例 10

N-((2Z)-4-((1-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)-1-ピペリジニル)メチル)-3-メチル-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン)-N-メチルアミン塩酸塩



10a) 4-(((2Z)-3-メチル-2-(メチルイミノ)-2,3-ジヒドロ-1,3-チアゾール-4-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル臭化水素酸塩

4-(2-オキソプロピル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(1.0 g)と5,5-ジブロモバルビツール酸(1.2 g)をエーテル(30 mL)に溶解し、一晩かき混ぜた。析出した結晶をろ去し、ろ液を濃縮した。残留物にN,N'-ジメチルチオウレア(0.46 g)およびエタノール(30 mL)を加え、一晩還流した。析出した結晶をろ取し、題記化合物(0.60 g)を淡黄色油状物として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.01-1.15 (2H, m), 1.28 (9H, s), 1.62-1.72 (3H, m), 2.31-2.34 (2H, m), 2.62-2.78 (3H, m), 2.98 (3H, s), 3.02 (2H, d, J = 4.5), 3.23 (3H, s), 5.52 (1H, s).

10b) N-((2Z)-4-((1-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)-1-ピペリジニル)メチル)-3-メチル-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン)-N-メチルアミン

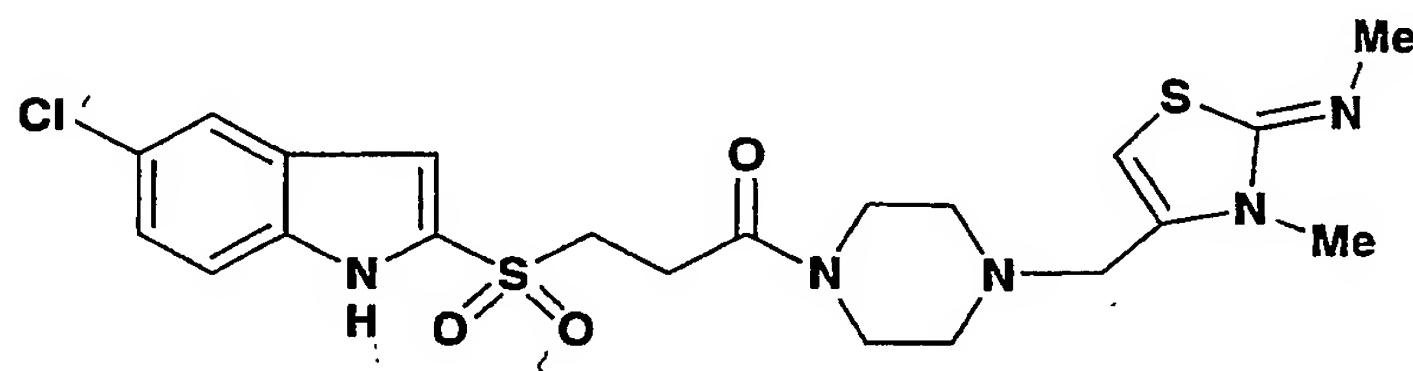
実施例10a)で得られた化合物(1.2 g)を濃塩酸(5 mL)に溶解し、室温で1時間かき

混ぜた。溶媒を留去し、残留物にジクロロメタン(50 mL)とトリエチルアミン(0.87 mL)を加えた。この溶液へ氷冷下で3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロピオン酸(0.92 g)、HOBt(0.52 g)およびWSC(0.65 g)を加え、室温で16時間かき混ぜた。反応液を炭酸カリウム水溶液でアルカリ性にした後、クロロホルムで抽出し、抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。反応液を留去し、残留物を塩基性シリカゲルカラムで精製して題記化合物(0.31 g)を無色粉末として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.94-1.16 (3H, m), 1.61-1.77 (3H, m), 2.26 (2H, d, J = 6.6), 2.39-2.48 (1H, m), 2.77-2.84 (4H, m), 3.17 (3H, s), 3.47-3.61 (2H, m), 3.75-3.80 (1H, m), 4.12-4.46 (1H, m), 5.46 (1H, s), 7.51 (1H, dd, J = 1.8, 8.8), 7.83-7.90 (4H, m), 8.41 (1H, s).

#### 実施例 11

N-((2Z)-4-((4-(3-((5-クロロ-1H-インドール-2-イル)スルホニル)プロパノイル)-1-ピペラジニル)メチル)-3-メチル-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン)-N-メチルアミン



11a) 4-(((2Z)-3-メチル-2-メチルイミノ-2,3-ジヒドロ-1,3-チアゾール-4-イル)メチル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル

ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(2.5 g)をアセトニトリル(50 mL)に溶解し、炭酸カリウム(3.7 g)とN-(4-クロロメチル-3-メチル-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン)-N-メチルアミン塩酸塩(3.2 g)を加え、4時間還流かき混ぜた。溶媒を留去し、残留物に炭酸水素カリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出し、抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残留物を塩基性シリカゲルカラムで精製して題記化合物(4.3 g)を褐色油状物質として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.43 (9H, s), 2.35-3.36 (3H, m), 2.97 (3H, s), 2.31 (2H, s), 3.33 (3H, s), 3.36-3.40 (4H, m), 5.69 (1H, s).



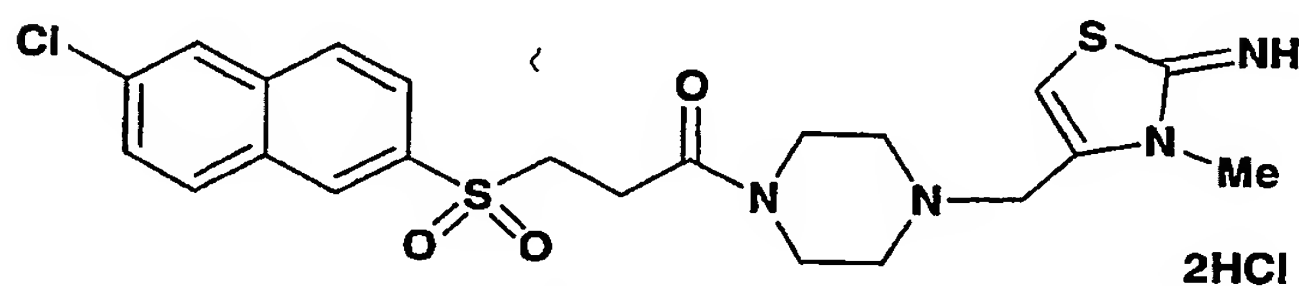
11b) N-((2Z)-4-((4-(3-((5-クロロ-1H-インドール-2-イル)スルホニル)プロパノイル)-1-ピペラジニル)メチル)-3-メチル-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン)-N-メチルアミン

実施例11a)で得られた化合物(1.5 g)を濃塩酸(5 mL)に溶解し、室温で1時間かき混ぜた。反応液を濃縮後、残留物にジクロロメタン(50 mL)とトリエチルアミン(1.3 mL)を加え、氷冷下で(3-((1-tert-ブトキシカルボニル-5-クロロ-1H-インドール-2-イル)スルホニル)プロピオン酸(1.8 g)、HOBt(0.77 g)およびWSC(0.96 g)を加え、室温で16時間かき混ぜた。反応液を炭酸カリウム水溶液でアルカリ性にした後、クロロホルムで抽出し、抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残留物を塩基性シリカゲルカラムで精製して、題記化合物(0.31 g)を白色結晶として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.36-2.47 (4H, m), 2.93 (2H, t, J = 7.6), 3.09 (3H, s), 3.29 (2H, s), 3.43 (3H, s), 3.48-3.58 (4H, m), 3.76 (2H, t, J = 7.6), 5.84 (1H, s), 7.20 (1H, s), 7.33-7.49 (3H, m), 7.75 (1H, d, J = 1.4).

## 実施例 1 2

4-((4-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)-1-ピペラジニル)メチル)-3-メチル-1,3-チアゾール-2(3H)-イミン 2 塩酸塩



12a) 4-((4-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)-1-ピペラジニル)メチル)-3-メチル-1,3-チアゾール-2-アミン

実施例3a)で得られた1-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロピオニル)ピペラジン(1.5 g)、4-クロロメチル-1,3-チアゾール-2-アミン塩酸塩(0.76 g)および炭酸カリウム(1.12 g)のアセトニトリル(50 mL)けん濁液を4時間還流した後、溶媒を減圧留去した。残留物を炭酸カリウムで希釈し、クロロホルムで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物を塩基性シリカゲルカラムで精製して、題記化合物(1.4 g)を白色結晶として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.37 (2H, t, J = 5.1), 2.44 (2H, t, J = 5.1), 2.84 (2H, t, J = 7.8), 3.38 (2H, s), 3.45-3.57 (6H, m), 4.92 (2H, brs), 6.31 (1H, s), 7.58 (1H, dd, J = 2.1, 9.0), 7.90-7.95 (4H, m), 8.45 (1H, s).

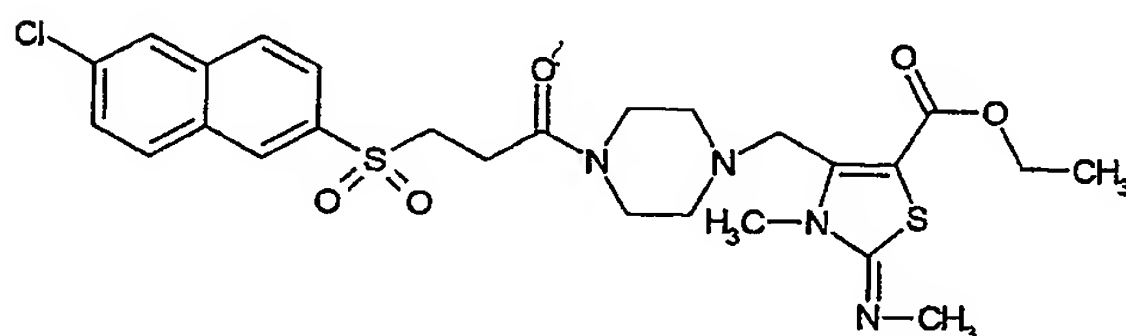
12b) 4-((4-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)-1-ピペラジニル)メチル)-3-メチル-1,3-チアゾール-2(3H)-イミン 2 塩酸塩

実施例11a)で得られた化合物(0.5 g)をDMF(1.0 mL)に溶解し、ヨウ化メチル(0.13 mL)を室温に加え、80℃で一晩かき混ぜた。反応液を水に注ぎ込み、クロロホルムとメタノールの混合液で抽出し、抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残留物を塩基性シリカゲルカラムで精製した。生成物を塩化水素のエーテル溶液(5 mL)で処理して、題記化合物(0.23 g)を白色結晶として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.28-2.41 (4H, m), 2.78-2.86 (2H, m), 3.15 (2H, s), 3.30 (3H, s), 3.34-3.55 (6H, m), 5.57 (1H, s), 7.55 (1H, dd, J = 1.8, 8.8), 7.87-7.92 (4H, m), 8.43 (1H, s).

### 実施例 1 3

(2Z)-4-((4-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)-1-ピペラジニル)メチル)-3-メチル-2-(メチルイミノ)-2,3-ジヒドロ-1,3-チアゾール-5-カルボン酸エチル



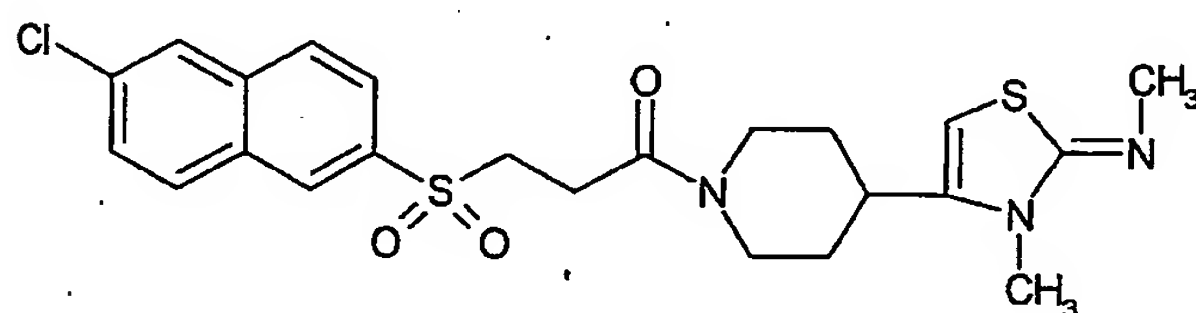
(2Z)-3,4-ジメチル-2-メチルイミノ-2,3-ジヒドロ-1,3-チアゾール-5-カルボン酸エチル(2.8 g)を1,2-ジクロロエタン(30 mL)に溶解し、AIBN(0.1 g)、NBS(2.3 g)を加え、1時間還流した。反応液を炭酸カリウム水溶液でアルカリ性にした後、クロロホルムで抽出し、抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、得られた(2Z)-4-ブromoメチル-3-メチル-2-メチルイミノ-2,3-ジヒドロ-1,3-チアゾール-5-カルボン酸エチル(1.5 g)と実施例3a)で得られた1-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロピオニル)ピペラジン(1.5 g)から実施例3b)と同様

にして、題記化合物(0.14 g)を白色粉末として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.28 (3H, t, J = 7.2), 2.39-2.48 (4H, m), 2.79 (2H, t, J = 7.8), 2.96 (3H, s), 3.37 (3H, s), 3.32-3.53 (6H, m), 3.81 (2H, s), 4.19 (2H, q, J = 7.2), 7.52 (1H, dd, J = 1.8, 8.8), 7.86-7.91 (4H, m), 8.41 (1H, s).

#### 実施例 1 4

N-((2Z)-4-(1-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)-1-ピペリジニル)-3-メチル-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン)-N-メチルアミン



14a) 4-((2Z)-3-メチル-2-メチルイミノ-2,3-ジヒドロ-1,3-チアゾール-4-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル臭化水素酸塩

4-アセチルピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(2.0 g)、5,5-ジブロモバルビツール酸(2.4 g)をエーテル(30 mL)に溶解し、一晩かき混ぜた。析出した結晶をろ去し、ろ液を濃縮した。残留物にN,N'-ジメチルチオウレア(0.95 g)およびエタノール(30 mL)を加え、一晩還流した。析出した結晶をろ取し、題記化合物(0.16 g)を淡黄色結晶として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.11-1.15 (2H, m), 1.45 (9H, s), 1.68-1.67 (3H, m), 2.31-2.34 (2H, m), 2.62-2.68 (2H, m), 2.98 (3H, s), 3.02 (2H, d, J = 4.5), 3.23 (3H, s), 5.52 (1H, s).

14b) N-((2Z)-4-(1-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)-1-ピペリジニル)-3-メチル-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン)-N-メチルアミン

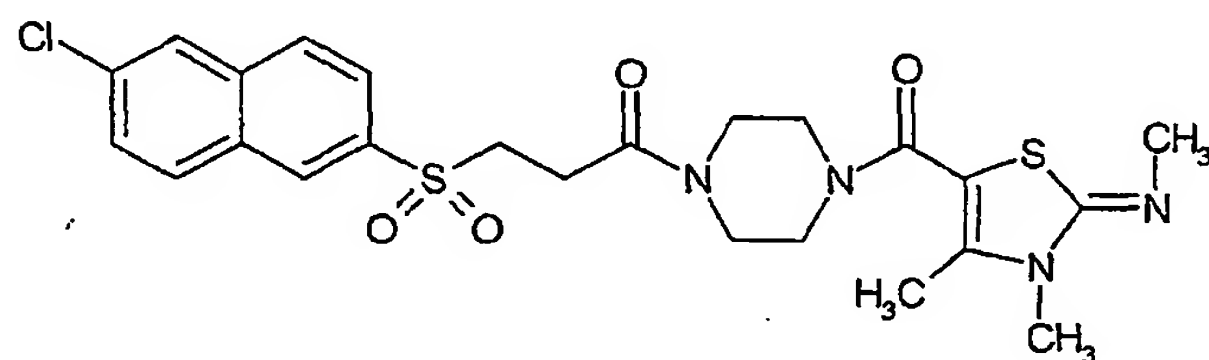
実施例14a)で得られた化合物(1.2 g)を1 N塩酸に溶解し、1時間かき混ぜた。反応液を炭酸カリウム水溶液でアルカリ性にした後、クロロホルムで抽出し、抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残留物にジクロロメタン(50 mL)とトリエチルアミン(1.6 mL)を加え、氷冷下で3-((6-クロロ-2-ナフチル)

スルホニル)プロピオン酸(1.7 g)、HOBt(0.97 g)およびWSC(1.2 g)を加え、室温で16時間かき混ぜた。反応液を炭酸カリウム水溶液でアルカリ性にした後、クロロホルムで抽出し、抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残留物を塩基性シリカゲルカラムで精製して題記化合物(0.16 g)を白色粉末として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.36-1.51 (2H, m), 1.94-2.11 (2H, m), 2.60-2.72 (2H, m), 2.93-3.02 (2H, m), 3.04 (3H, s), 3.12-3.25 (1H, m), 3.33 (3H, s), 3.61-3.69 (2H, m), 3.98-4.05 (1H, m), 4.66-4.72 (1H, m), 5.54 (1H, s), 7.64 (1H, dd,  $J = 1.8, 8.8$ ), 8.00-8.04 (4H, m), 8.55 (1H, m).

#### 実施例 15

N-((2Z)-5-((4-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)-1-ピペラジニル)カルボニル)-3,4-ジメチル-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン)-N-メチルアミン

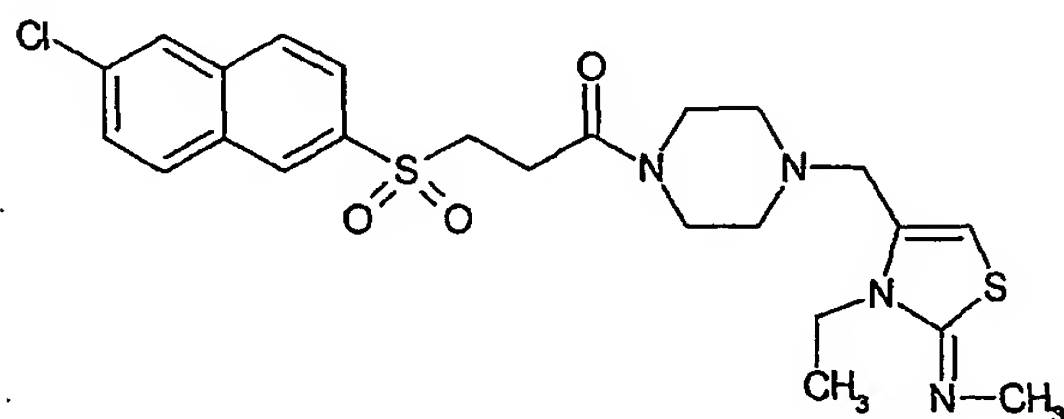


(2Z)-3,4-ジメチル-2-メチルイミノ-2,3-ジヒドロ-1,3-チアゾール-5-カルボン酸(0.6 g)をジクロロメタン(30 mL)に溶解し、トリエチルアミン(0.14 mL)を加え、氷冷下で1-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロピオニル)ピペラジン(1.0 g)、HOBt(0.42 g)およびWSC(0.57 g)を加え、室温で16時間かき混ぜた。反応液を炭酸カリウム水溶液でアルカリ性にした後、クロロホルムで抽出し、抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残留物を塩基性シリカゲルカラムで精製して題記化合物(0.13 g)を白色粉末として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.21-2.38 (2H, m), 2.24 (3H, s), 2.86-2.93 (2H, m), 2.99 (3H, s), 3.27 (3H, s), 3.27-3.30 (2H, m), 3.50-3.64 (6H, m), 7.58 (1H, dd,  $J=1.8, 8.4$ ), 7.91-7.97 (4H, m), 8.47 (1H, s).

## 実施例 16

N-((2Z)-4-((4-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)-1-ピペラジニル)メチル)-3-エチル-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン)-N-メチルアミン



16a) 4-((4-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)-1-ピペラジニル)メチル)-N-メチル-1,3-チアゾール-2-アミン

実施例3a)で得られた1-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロピオニル)ピペラジン(1.5 g)と4-クロロメチル-N-メチル-1,3-チアゾール-2-アミン塩酸塩(0.81 g)から 実施例3b)と同様にして、題記化合物(1.2 g)を白色結晶として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.37 (2H, t, J = 5.1), 2.46 (2H, t, J = 5.1), 2.82-2.87 (2H, m), 2.95 (3H, t, J = 5.1), 3.40 (2H, s), 3.45-3.57 (6H, m), 5.15-5.16 (1H, m), 6.30 (1H, s), 7.58 (1H, dd, J = 1.5, 8.7), 7.90-7.95 (4H, m), 8.45 (1H, s).

16b) N-((2Z)-4-((4-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)-1-ピペラジニル)メチル)-3-エチル-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン)-N-メチルアミン

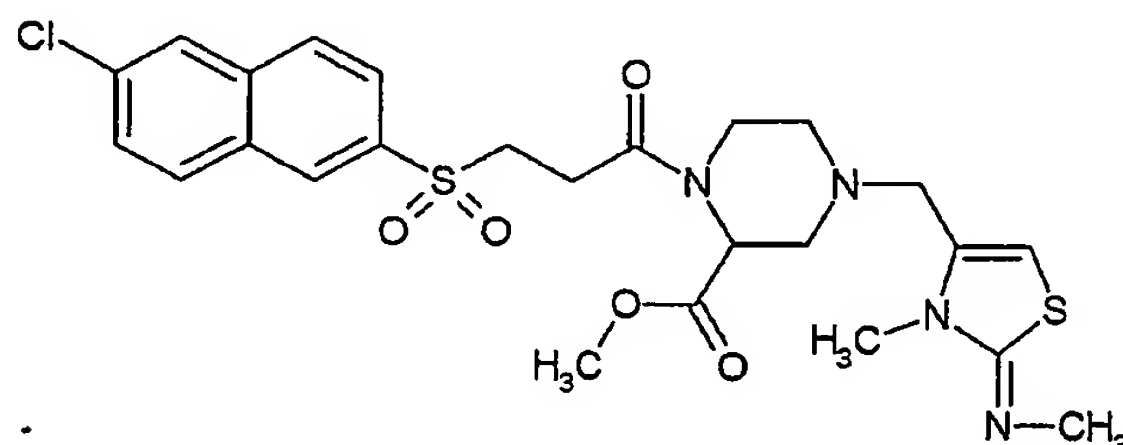
実施例11a)で得られた化合物(0.5 g)をDMF(1.0 mL)に溶解し、ヨウ化エチル(0.21 mL)を室温に加え、80℃で一晩かき混ぜた。反応液を水に注ぎ込み、クロロホルムとメタノールの混合液で抽出し、抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残留物を塩基性シリカゲルカラムで精製して題記化合物(0.04 g)を無色粉末として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.22 (3H, t, J = 6.9), 2.31-2.41 (4H, m), 2.81-2.86 (2H, m), 2.96 (3H, s), 3.20 (2H, s), 3.40-3.56 (6H, m), 3.85 (2H, q, J = 6.9), 5.68 (1H, s), 7.55 (1H, dd, J = 1.8, 8.8), 7.86-7.93 (4H, m), 8.44 (1H,

s.).

### 実施例 17

1-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)-4-(((2Z)-3-メチル  
 5 -2-(メチルイミノ)-2,3-ジヒドロ-1,3-チアゾール-4-イル)メチル)ピペラジン  
 -2-カルボン酸メチル



17a) 4-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロピオニル)ピペラジン-1,3-  
 ジカルボン酸1-tert-ブチル 3-メチル

10 ピペラジン-1,3-ジカルボン1-tert-ブチル 3-メチル (特表平3-232864) (5.0 g)  
 をジクロロメタン(20 mL)に溶解し、トリエチルアミン(3.8 mL)を加え、氷冷下で  
 3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロピオン酸(8.0 g)、HOBt(4.5 g)および  
 WSC(5.7 g)を加え、室温で16時間かき混ぜた。反応液を炭酸カリウム水溶液でアル  
 カリ性にした後、クロロホルムで抽出、抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥  
 15 した。溶媒を留去して、題記化合物(8.7 g)を淡褐色油状物として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.38 (9H, s), 2.85-3.01 (4H, m), 3.65 (3H, m), 3.50-3.61  
 (4H, m), 3.97-4.15 (1.3H, m), 4.25-4.34 (0.7H, m), 4.48-4.70 (0.7H, m),  
 4.92-4.96 (1.3H, m), 7.59 (1H, dd, J = 2.1, 9.0), 7.90-7.94 (4H, m), 8.46  
 (1H, s).

20 17b) 1-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)-4-(((2Z)-3-メチ  
 ル-2-(メチルイミノ)-2,3-ジヒドロ-1,3-チアゾール-4-イル)メチル)ピペラジン  
 -2-カルボン酸メチル

実施例17a)で得られた化合物(2.4 g)を濃塩酸(15 mL)に溶解し、室温で1時間かき  
 混ぜた。反応液を炭酸カリウム水溶液でアルカリ性にした後、クロロホルムで抽  
 25 出し、抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残留物をDMF(30

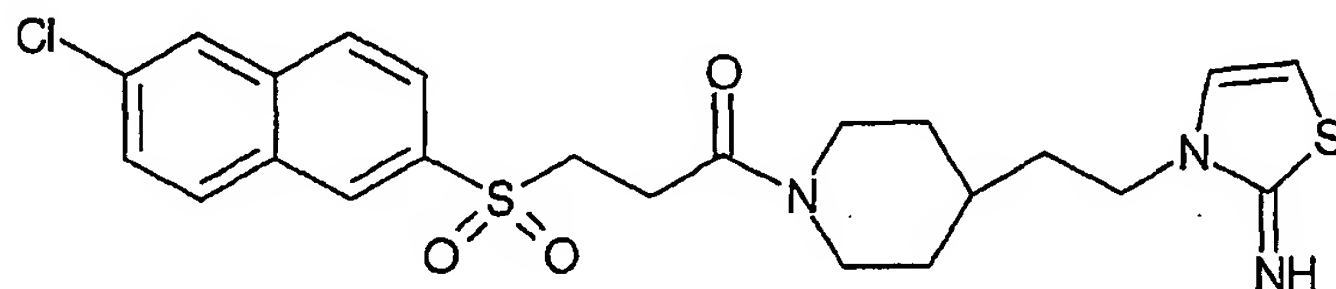


5 mL)に溶解し、炭酸カリウム(0.84 g)とN-(4-クロロメチル-3-メチル-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン)-N-メチルアミン塩酸塩(0.65 g)を加え、70℃で4時間かき混ぜた。溶媒を留去し、残留物を水に注ぎ込みクロロホルム-メタノールの混合液で抽出し、抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残留物を塩基性シリカゲルカラムで精製して題記化合物(0.98 g)を白色粉末として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.91-2.32 (2H, m), 2.64-3.10 (2H, m), 2.99 (3H, s), 3.18-3.35 (1H, m), 3.24 (3H, s), 3.31-3.63 (5.6H, m), 3.65 (3H, s), 3.70 (0.6H, s), 4.22-4.30 (0.4H, m), 4.32-4.48 (0.4H, m), 5.13 (1H, s), 5.74 (1H, s), 7.57 (1H, dd, J = 2.1, 8.0), 7.91-7.95 (4H, m), 8.46 (1H, s).

#### 10 実施例 18

3-(2-(1-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)-1-ピペリジニル)エチル)-1,3-チアゾール-2(3H)-イミン



#### 15 18a) 塩化3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロピオニル

3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロピオン酸(14.9 g)、塩化チオニル(4.4 mL)およびDMF(2滴)をトルエン(100 mL)に加え、1.5時間還流した。溶媒を減圧留去し、残留物をエーテルとヘキサンで洗浄して題記化合物(15.5 g)を褐色固体として得た。

20 NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.35-3.44 (2H, m), 3.49-3.57 (2H, m), 7.62 (1H, dd, J = 2.0, 8.0), 7.87-8.00 (4H, m), 8.48 (1H, s).

#### 18b) 2-(1-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロピオニル)-1-ピペリジニル)エタノール

25 氷冷した2-(4-ピペリジル)エタノール(3.70 g)と炭酸水素ナトリウム(2.03 g)の水(50 mL)-THF(50 mL)溶液へ実施例18a)で得られた化合物(7.57 g)を少量ずつ加えた。反応混合物を0℃で1時間かき混ぜた後、THFを減圧留去し、酢酸エチル

で抽出した。抽出液を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムで精製して題記化合物(6.18 g)を褐色油状物として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.01-1.13 (2H, m), 1.45-1.56 (2H, m), 1.67-1.81 (2H, m), 2.45-2.57 (1H, m), 2.80-2.90 (2H, m), 2.93-3.06 (1H, m), 3.52-3.60 (2H, m), 3.66-3.83 (3H, m), 4.44-4.50 (1H, m), 7.59 (1H, dd, J = 1.8, 8.8), 7.93-7.97 (4H, m), 8.47 (1H, s).

18c) 1-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)-4-(2-ヨードエチル)ピペリジン

実施例18b)で得られた化合物(6.18 g)の酢酸エチル(100 mL)溶液へ、氷冷下で塩化メタンスルホニル(1.4 mL)を加え、0℃で1.5時間かき混ぜた。反応液を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残留物をアセトニトリル(100 mL)に溶解し、ヨウ化ナトリウム(11.3 g)を加えて室温で24時間かき混ぜた。溶媒を減圧留去し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去した後、残留物をシリカゲルカラムで精製して題記化合物(5.58 g)を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.90-1.23 (2H, m), 1.60-1.84 (5H, m), 2.46-2.58 (1H, m), 2.82-2.90 (2H, m), 2.95-3.08 (1H, m), 3.20 (2H, t, J = 6.7), 3.51-3.60 (2H, m), 3.79-3.86 (1H, m), 4.46-4.53 (1H, m), 7.60 (1H, dd, J = 1.8, 8.8), 7.92-7.97 (4H, m), 8.48 (1H, s).

18d) 3-(2-(1-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)-1-ピペリジニル)エチル)-1,3-チアゾール-2(3H)-イミン

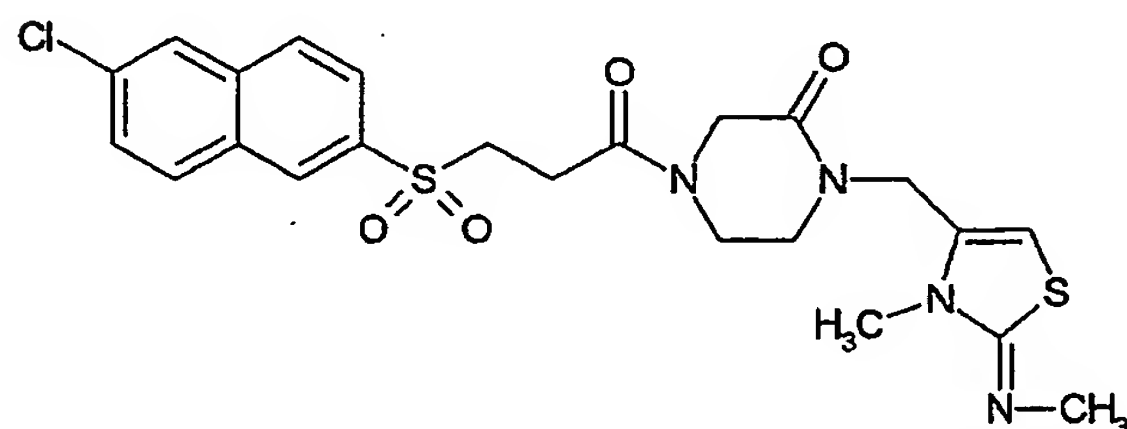
1,3-チアゾール-2-アミン(0.12 g)をDMF(0.5 mL)に溶解し、実施例18c)で得られた化合物(0.6 g)を室温に加え、80℃で一晩かき混ぜた。反応液を水に注ぎ込み、クロロホルムとメタノールの混合液で抽出し、抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残留物を塩基性シリカゲルカラムで精製して題記化合物(0.11 g)を白色粉末として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.82-1.13 (2H, m), 1.38-1.84 (6H, m), 2.36-2.48 (1H, m), 2.74-2.98 (3H, m), 3.45-3.54 (2H, m), 3.61-3.76 (3H, m), 4.35-4.42 (1H,

m), 5.68 (1H, d, J = 5.2), 6.29 (1H, d, J = 5.2), 7.52 (1H, dd, J = 1.8, 8.8), 7.86-7.90 (4H, m), 8.40 (1H, s).

### 実施例 19

5 4-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)-1-(((2Z)-3-メチル-2-(メチルイミノ)-2,3-ジヒドロ-1,3-チアゾール-4-イル)メチル)-2-ピペラジノン

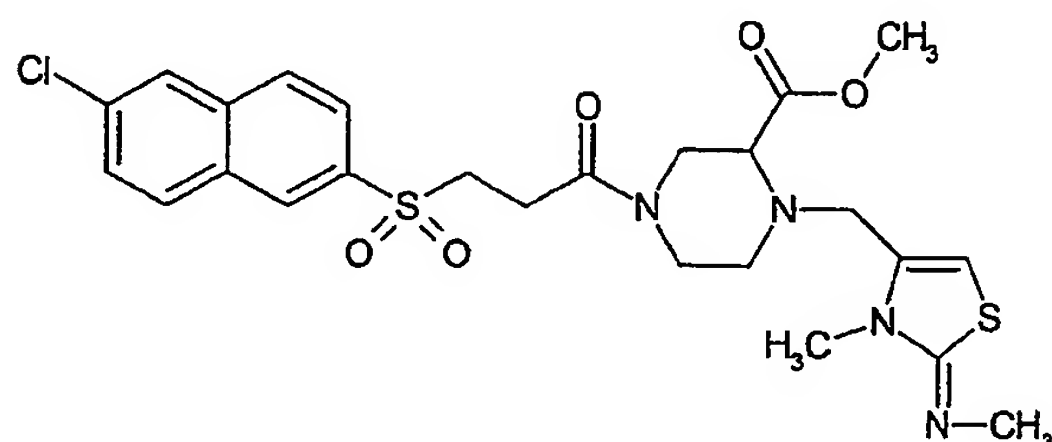


3-オキソピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル (1.5 g) をDMF (50 mL) に溶解し、水素化ナトリウム (0.3 g) を加え、氷冷下でN-(4-クロロメチル-3-メチル-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン)-N-メチルアミン塩酸塩 (1.6 g) を加え、80℃で3時間かき混ぜた。溶媒を留去し、残留物を水に注ぎ込み、クロロホルムで抽出し、抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、粗生成物の淡褐色油状物質の1-(((2Z)-3-メチル-2-(メチルイミノ)-2,3-ジヒドロ-1,3-チアゾール-4-イル)メチル)-2-ピペラジノン (1.7 g) を得た。これを濃塩酸 (5 mL) に溶解し、室温で1時間かき混ぜた。反応液を濃縮後、残留物をジクロロメタン (30 mL) に溶解し、トリエチルアミン (1.4 mL) を加え、氷冷下で3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロピオン酸 (1.5 g)、HOBt (0.84 g) およびWSC (1.0 g) を加え室温で16時間かき混ぜた。反応液を炭酸カリウム水溶液でアルカリ性にした後、クロロホルムで抽出し、抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残留物を塩基性シリカゲルカラムで精製して題記化合物 (0.25 g) を無色粉末として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.51-2.84 (2H, m), 2.90 (3H, s), 3.12 (3H, s), 3.16-3.26 (2H, m), 3.46-3.50 (2H, m), 3.52-3.74 (2H, m), 4.12-4.15 (2H, m), 4.34-4.39 (2H, m), 5.76 (1H, s), 7.51 (1H, dd, J = 2.2, 8.8), 7.83-7.91 (4H, m), 8.40 (1H, s).

## 実施例 20

4-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)-1-(((2Z)-3-メチル  
 -2-(メチルイミノ)-2,3-ジヒドロ-1,3-チアゾール-4-イル)メチル)ピペラジン  
 -2-カルボン酸メチル

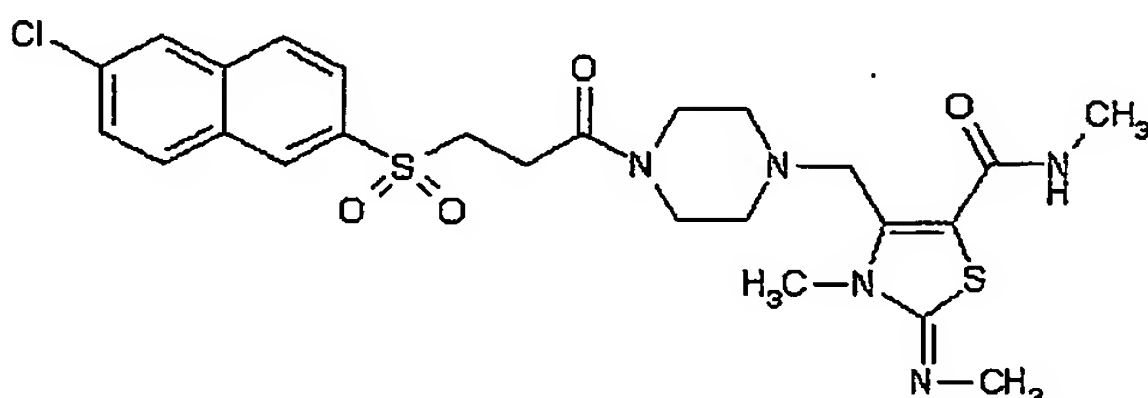


ピペラジン-1,3-ジカルボン酸1-tert-ブチル 3-メチル(1.5 g)をDMF(50 mL)に溶解し、炭酸カリウム(1.7 g)とN-(4-クロロメチル-3-メチル-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン)-N-メチルアミン塩酸塩(1.4 g)を加え、80℃で一晩かき混ぜた。  
 溶媒を留去し、残留物を水に注ぎ込みクロロホルム-メタノールの混合液で抽出し、抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、淡褐色油状物質の4-(((2Z)-3-メチル-2-(メチルイミノ)-2,3-ジヒドロ-1,3-チアゾール-4-イル)メチル)-3-オキソピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(1.2 g)を得た。これをトリフルオロ酢酸(10 mL)に溶解し、室温で1時間かき混ぜた。ジクロロメタン(50 mL)に溶解し、トリエチルアミン(0.87 mL)を加え、氷冷下で3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロピオン酸(0.97 g)、HOBt(0.53 g)およびWSC(0.65 g)を加え、室温で16時間かき混ぜた。反応液を炭酸カリウム水溶液でアルカリ性にした後、クロロホルムで抽出、抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残留物を塩基性シリカゲルカラムで精製して題記化合物(1.8 g)を白色粉末として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.38-2.52 (1H, m), 2.83-2.91 (3.7H, m), 2.94 (3H, s), 3.23-3.40 (3.7H, m), 3.29 (3H, s), 3.48-3.66 (6.3H, m), 4.06-4.29 (1H, m), 4.77-4.96 (0.3H, m), 5.71 (0.3H, s), 7.73 (0.7H, s), 7.49-7.55 (1H, m), 7.88-7.94 (4H, m), 8.43 (1H, m).

## 実施例 2 1

(2Z)-4-((4-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)-1-ピペラジニル)メチル)-N,3-ジメチル-2-(メチルイミノ)-2,3-ジヒドロ-1,3-チアゾール-5-カルボキサミド

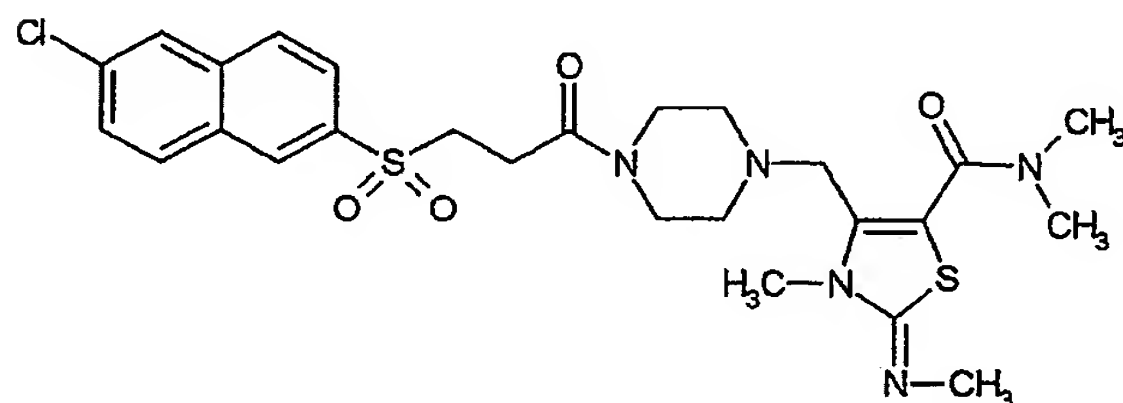


(2Z)-N,3,4-トリメチル-2-(メチルイミノ)-2,3-ジヒドロ-1,3-チアゾール-5-カルボキサミド (2.0 g) から実施例13と同様にして、題記化合物 (0.54 g) を白色粉末として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.39-2.51 (4H, m), 2.72-2.87 (5H, m), 2.94 (3H, s), 3.32 (3H, s), 3.40-3.53 (6H, m), 5.24 (2H, s), 6.44-6.69 (1H, m), 7.52 (1H, dd, J = 2.2, 8.8), 7.80-7.91 (4H, m), 8.40 (1H, s).

## 実施例 2 2

(2Z)-4-((4-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)-1-ピペラジニル)メチル)-N,N,3-トリメチル-2-(メチルイミノ)-2,3-ジヒドロ-1,3-チアゾール-5-カルボキサミド

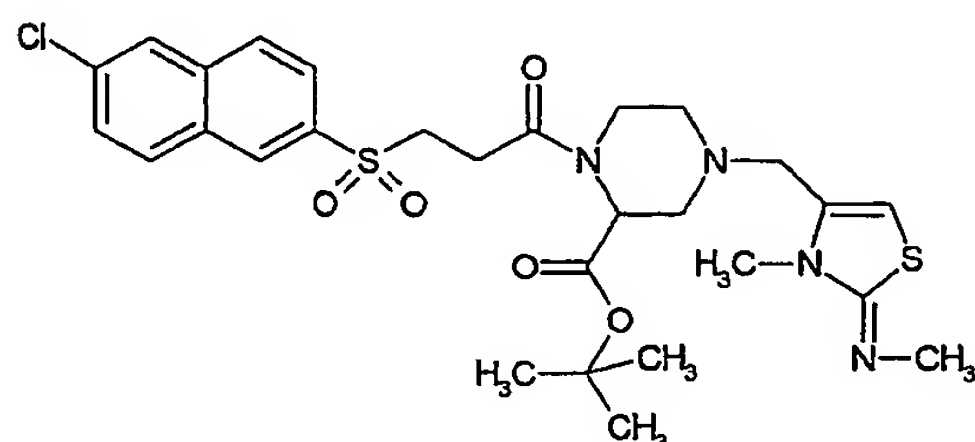


(2Z)-N,N,3,4-テトラメチル-2-(メチルイミノ)-2,3-ジヒドロ-1,3-チアゾール-5-カルボキサミド (2.0 g) から実施例13と同様にして、題記化合物 (0.27 g) を白色粉末として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.31-2.42 (4H, m), 2.70-2.78 (2H, m), 2.93 (3H, s), 2.97 (6H, s), 3.32 (3H, s), 3.35-3.51 (8H, m), 7.52 (1H, dd, J = 2.2, 8.8), 7.84-7.90 (4H, m), 8.39 (1H, s).

## 実施例 2 3

1-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)-4-(((2Z)-3-メチル-2-(メチルイミノ)-2,3-ジヒドロ-1,3-チアゾール-4-イル)メチル)ピペラジン-2-カルボン酸tert-ブチル



23a) 4-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)ピペラジン-1,3-ジカルボン酸ジtert-ブチル

ピペラジン-1,3-ジカルボン酸ジtert-ブチル (Wu, Guoshengら、Enantiomer 6, 343-345, (2001)) (4.1 g) をジクロロメタン(50 mL)に溶解し、トリエチルアミン(4.0 mL)を加え、氷冷下で3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロピオン酸(4.3 g)、HOBt(2.4 g)およびWSC(3.0 g)を加え、室温で16時間かき混ぜた。反応液を炭酸カリウム水溶液でアルカリ性にした後、クロロホルムで抽出、抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムで精製して題記化合物(5.0 g)を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.43 (9H, s), 1.46 (9H, s), 2.84-3.11 (4H, m), 3.51-3.61 (4H, m), 3.92-4.17 (1.3H, m), 4.25-4.35 (0.7H, m), 4.47-4.72 (0.7H, m), 4.93-4.96 (0.7H, m), 7.58 (1H, dd, J = 2.1, 9.0), 7.93-7.97 (4H, m), 8.48 (1H, s).

23b) 1-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)-4-(((2Z)-3-メチル-2-(メチルイミノ)-2,3-ジヒドロ-1,3-チアゾール-4-イル)メチル)ピペラジン-2-カルボン酸tert-ブチル

実施例23a)で得られた化合物(5.0 g)をジクロロメタン(50 mL)に溶解し、氷冷下でテトラメチルシリルトリフレート(1.9 g)を加え、30分かき混ぜた。反応液を炭酸カリウム水溶液でアルカリ性にした後、クロロホルムで抽出、抽出液を無水硫

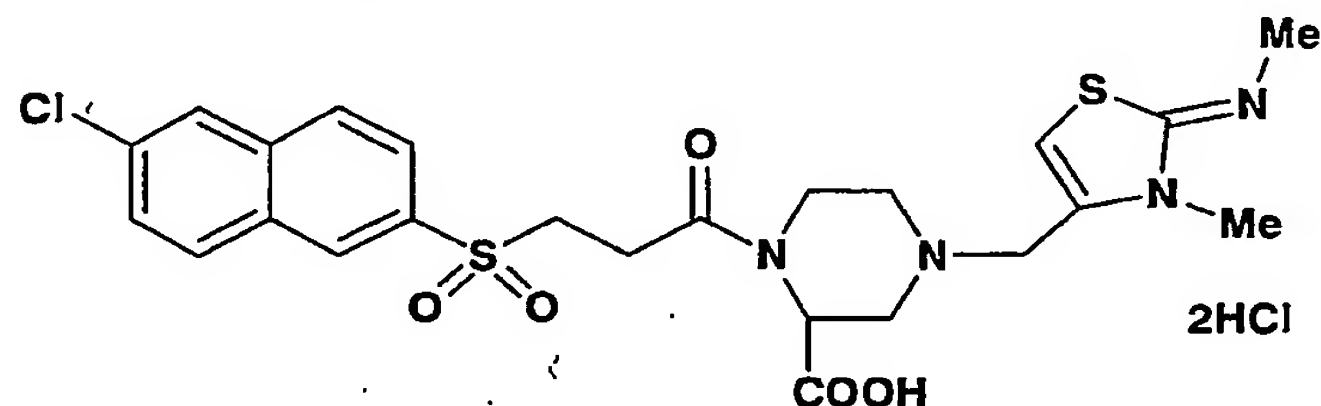


酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残留物をDMF (50 mL) に溶解し、炭酸カリウム (2.4 g) とN-(4-クロロメチル-3-メチル-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン)-N-メチルアミン塩酸塩 (1.9 g) を加え、80℃で一晩かき混ぜた。溶媒を留去後、残留物を水に注ぎ込みクロロホルムで抽出し、抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムで精製して題記化合物 (4.2 g) を白色粉末として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.34 (9H, s), 2.04-2.17 (2H, m), 2.79-2.88 (3H, m), 2.98 (3H, s), 3.23 (2H, s), 3.27 (3H, s), 3.38-3.64 (4.2H, m), 4.20-4.32 (0.8H, m), 4.95 (1H, s), 5.74 (1H, s), 7.58 (1H, dd, J = 2.2, 8.0), 7.87-8.00 (4H, m), 8.45 (1H, s).

#### 実施例 24

1-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)-4-(((2Z)-3-メチル-2-(メチルイミノ)-2,3-ジヒドロ-1,3-チアゾール-4-イル)メチル)ピペラジン-2-カルボン酸 2 塩酸塩

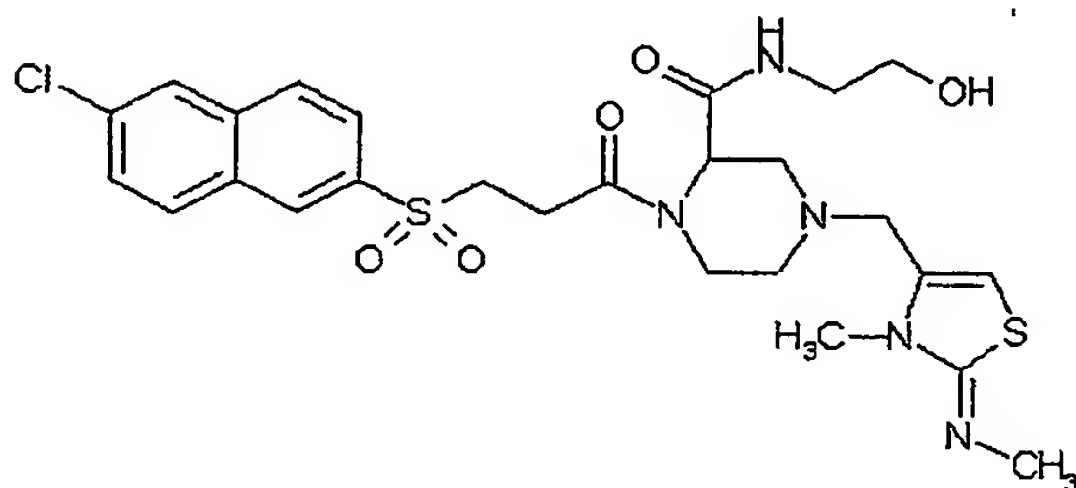


実施例23b)で得られた1-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)-4-(((2Z)-3-メチル-2-(メチルイミノ)-2,3-ジヒドロ-1,3-チアゾール-4-イル)メチル)ピペラジン-2-カルボン酸tert-ブチル (4.1 g) を濃塩酸 (15 mL) に溶解し、室温で1時間かき混ぜた。反応液を濃縮後、残留物から水をトルエン (30 mL) との共沸により除去し、題記化合物 (4.2 g) を白色粉末として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.03-2.42 (2H, m), 2.57-2.78 (2H, m), 2.80-2.97 (2H, m), 3.00 (3H, s), 3.11-3.43 (2H, m), 3.61 (3H, s), 3.63-3.86 (2H, m), 3.95-4.09 (1H, m), 4.86 (2H, s), 7.11 (1H, s), 7.74 (1H, dd, J = 1.8, 8.6), 7.96-8.03 (1H, m), 8.15-8.31 (3H, m), 8.64-8.66 (1H, m).

## 実施例 2 5

1-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)-N-(2-ヒドロキシエチル)-4-(((2Z)-3-メチル-2-(メチルイミノ)-2,3-ジヒドロ-1,3-チアゾール-4-イル)メチル)ピペラジン-2-カルボキサミド

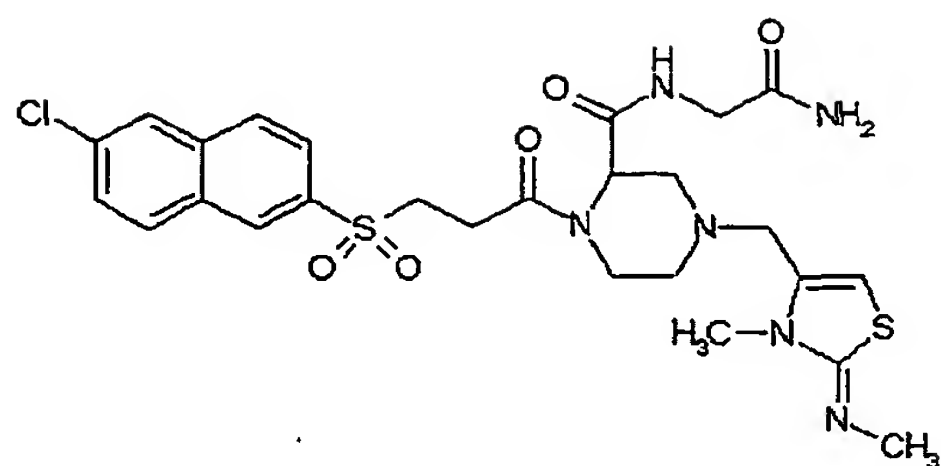


実施例24で得られた1-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)-4-(((2Z)-3-メチル-2-(メチルイミノ)-2,3-ジヒドロ-1,3-チアゾール-4-イル)メチル)ピペラジン-2-カルボン酸2塩酸塩(0.4 g)をDMF(20 mL)に溶解し、トリエチルアミン(0.2 mL)を加え、氷冷下で2-エタノールアミン(0.04 g)、HOBt(0.12 g)およびWSC(0.16 g)を加え、室温で16時間かき混ぜた。反応液を炭酸カリウム水溶液でアルカリ性にした後、クロロホルムで抽出、抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残留物を塩基性シリカゲルカラムで精製して題記化合物(0.21 g)を白色粉末として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.82-2.20 (2H, m), 2.77-2.86 (2H, m), 2.95 (3H, s), 3.05-3.45 (4H, m), 3.29 (3H, s), 3.49-3.80 (4.8H, m), 4.42-4.44 (0.6H, m), 5.12-5.15 (0.6H, m), 5.52-5.55 (2H, m), 5.78 (1H, s), 7.05-7.08 (0.6H, m), 7.29-7.32 (0.4H, m), 7.59 (1H, dd, J = 1.8, 8.7), 7.86-7.98 (4H, m), 8.47 (1H, s).

## 実施例 2 6

N-(2-アミノ-2-オキソエチル)-1-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)-4-(((2Z)-3-メチル-2-(メチルイミノ)-2,3-ジヒドロ-1,3-チアゾール-4-イル)メチル)ピペラジン-2-カルボキサミド

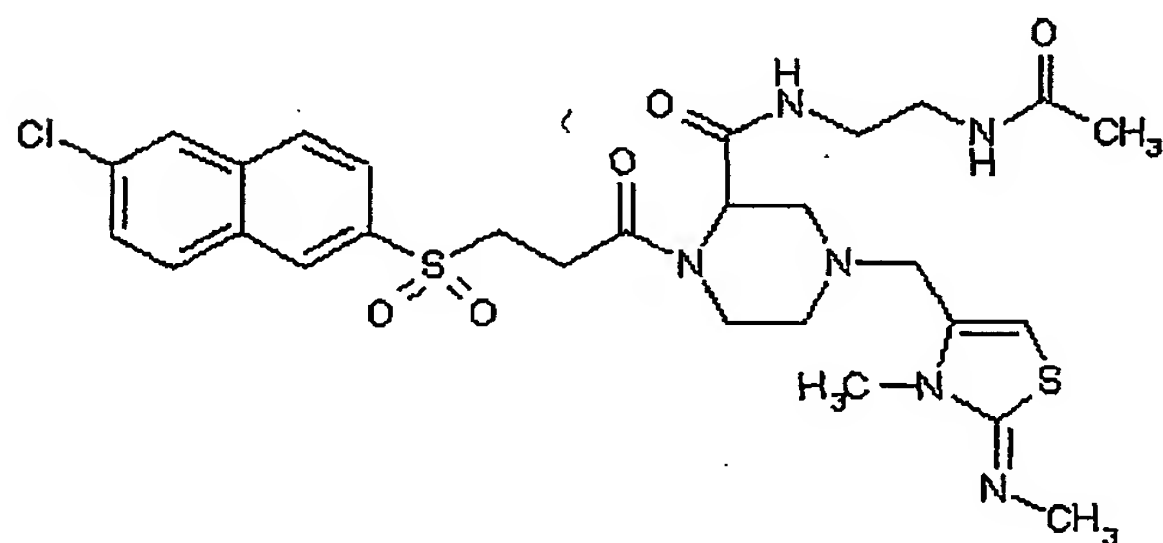


アミノアセチルアミド (0.08 g) から実施例25と同様にして、題記化合物 (0.19 g) を白色結晶として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.26–1.28 (2H, m), 2.04–2.22 (2H, m), 2.70–2.99 (2H, m),  
 2.94 (3H, s), 3.10–3.26 (2H, m), 3.27 (3H, s), 3.36–3.93 (6.6H, m), 4.01–4.18  
 (0.4H, m), 4.42 (0.4H, br), 5.14 (0.6H, br), 5.75 (1H, s), 6.00–6.08 (0.4H,  
 m), 6.18–6.30 (0.6H, m), 7.57–7.60 (1H, m), 7.88–7.98 (4H, m), 8.46 (1H,  
 s).

## 実施例 27

N-(2-(アセチルアミノ)エチル)-1-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロ  
 パノイル)-4-(((2Z)-3-メチル-2-(メチルイミノ)-2,3-ジヒドロ-1,3-チアゾール  
 -4-イル)メチル)ピペラジン-2-カルボキサミド



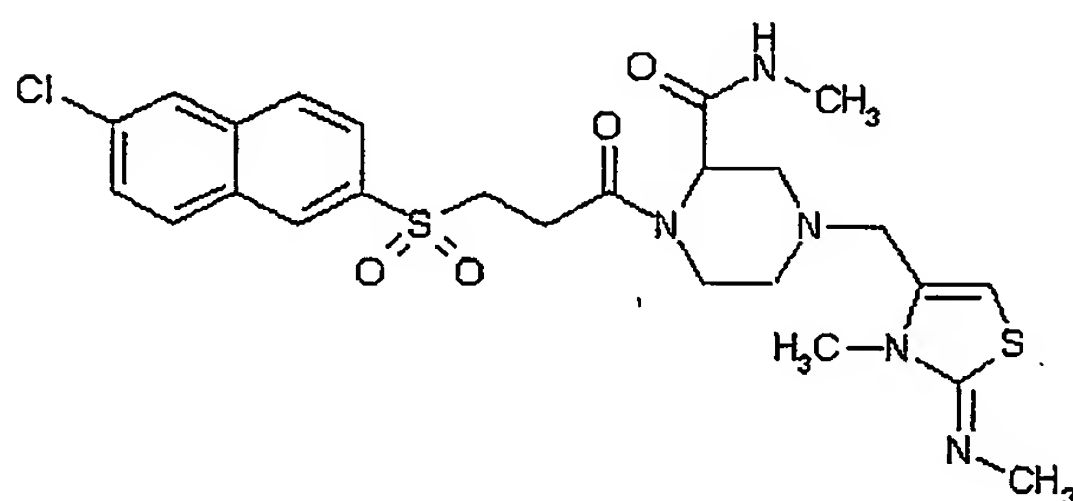
N-アセチルエチレンジアミン (0.08 g) から実施例25と同様にして、題記化合物  
 (0.15 g) を白色結晶として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.84 (3H, s), 1.93–2.20 (2H, m), 2.78–2.93 (2H, m), 2.95  
 (3H, s), 3.10–3.33 (7H, m), 3.25 (3H, s), 3.59–3.70 (3.4H, m), 4.38 (0.4H,  
 br), 5.04 (0.6H, br), 5.45–5.68 (1.6H, m), 5.78 (1H, s), 7.22 (1H, br),  
 7.53 (1H, br), 7.57 (1H, dd, J = 1.8, 8.7), 7.91–7.98 (4H, m), 8.48 (1H,

s).

## 実施例 28

1-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)-N-メチル-4-(((2Z)-3-  
 5 メチル-2-(メチルイミノ)-2,3-ジヒドロ-1,3-チアゾール-4-イル)メチル)ピペラ  
 ジン-2-カルボキサミド

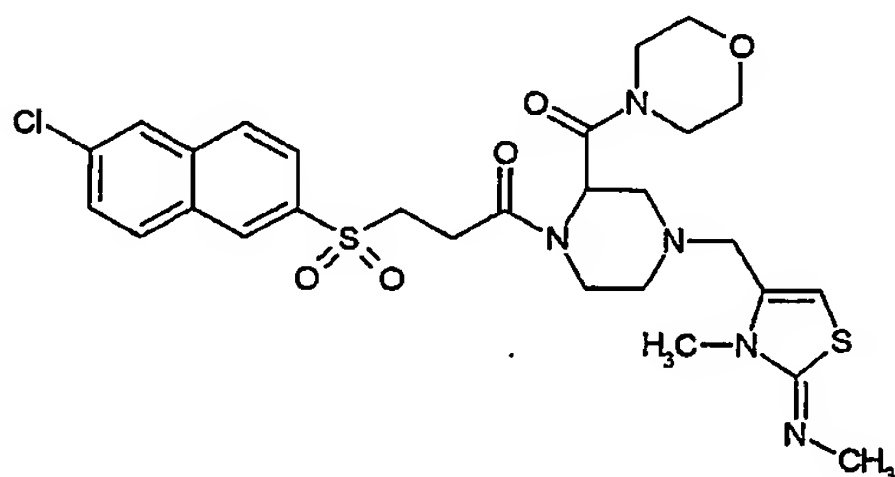


メチルアミン塩酸塩 (0.05 g) から実施例25と同様にして、題記化合物 (0.23 g) を  
 白色結晶として得た。

10 NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.96-2.22 (2H, m), 2.71-2.89 (5H, m), 2.99 (3H, s), 3.11-3.28  
 (3H, m), 3.31 (3H, s), 3.37-3.85 (4.4H, m), 4.02-4.13 (0.4H, m), 4.36-4.53  
 (0.6H, m), 5.15 (0.6H, s), 5.78 (1H, s), 6.41 (0.6H, br), 6.71 (0.4H, br),  
 7.58-7.61 (1H, m), 7.87-7.97 (4H, m), 8.45 (1H, s).

## 15 実施例 29

N-((2Z)-4-((4-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)-3-(4-モ  
 ルホリニルカルボニル)-1-ピペラジニル)メチル)-3-メチル-1,3-チアゾール  
 -2(3H)-イリデン)-N-メチルアミン



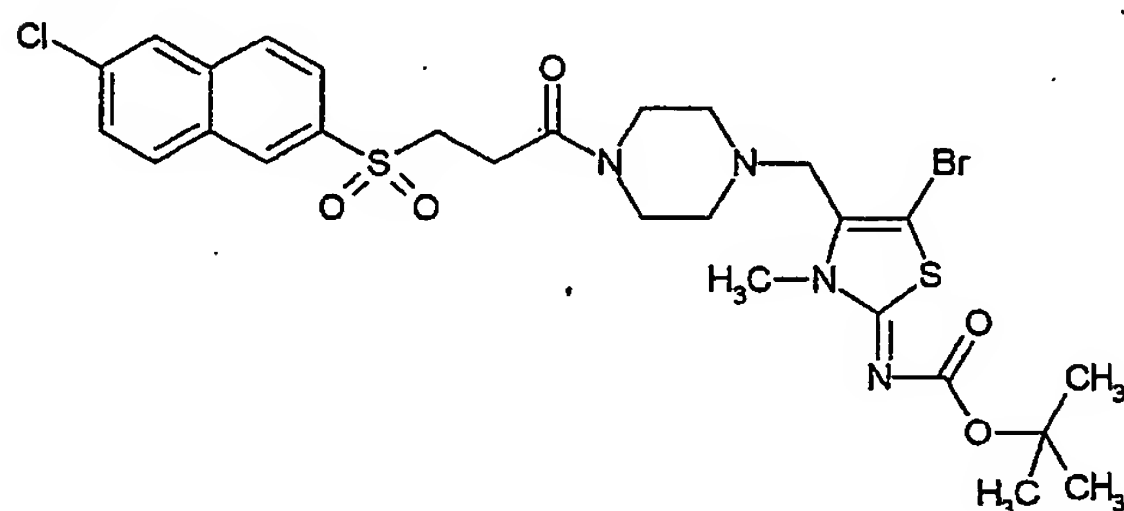
20 モルホリン (0.07 g) から実施例25と同様にして、題記化合物 (0.09 g) を白色結晶  
 として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.17-2.45 (2H, m), 2.62-3.19 (4H, m), 3.06 (3H, s), 3.33 (3H, s), 3.34-3.74 (12.2H, m), 4.00-4.22 (1.4H, m), 4.72-4.79 (0.4H, m), 5.23-5.24 (1H, m), 5.84 (1H, s), 7.66 (1H, dd, J = 1.8, 8.8), 7.98-8.05 (4H, m), 8.54 (1H, s).

5

### 実施例 30

((2Z)-5-ブromo-4-((4-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)-1-ピペラジニル)メチル)-3-メチル-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン)カルバミン酸tert-ブチル



10

30a) 3,4-ジメチル-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデンカルバミン酸tert-ブチル  
4-メチル-1,3-チアゾール-2-アミン(10 g)をDMF(20 mL)に溶解し、室温でヨウ化メチル(6.5 mL)を加え、80℃で2時間かき混ぜた。反応液を濃縮し、得られた黄色の結晶をジクロロメタン(100 mL)に溶解した。この溶液へトリエチルアミン(12 mL)を加え、室温で二炭酸ジ-tert-ブチル(20 mL)を加え、室温で16時間かき混ぜた。反応液を水に注ぎ込み、クロロホルムで抽出、抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、題記化合物(8.0 g)を白色結晶として得た。

15

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.67 (9H, s), 2.36 (3H, d, J = 1.4), 3.70 (3H, s), 6.29 (1H, d, J = 1.4).

20

30b) (5-ブromo-3,4-ジメチル-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン)カルバミン酸tert-ブチル

実施例30a)で得られた化合物(3.0 g)を四塩化炭素(50 mL)に溶解し、室温でAIBN(0.1 g)およびNBS(2.3 g)を加え、80℃で1時間かき混ぜた。反応液を炭酸カリウム水溶液に注ぎ込み、クロロホルムで抽出、抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して、題記化合物(2.9 g)を白色結晶として得た。

25

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.55 (9H, s), 2.26 (3H, s), 3.62 (3H, s).

30c) ((2Z)-5-ブromo-4-((4-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)-1-ピペラジニル)メチル)-3-メチル-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン)カルバミン酸tert-ブチル

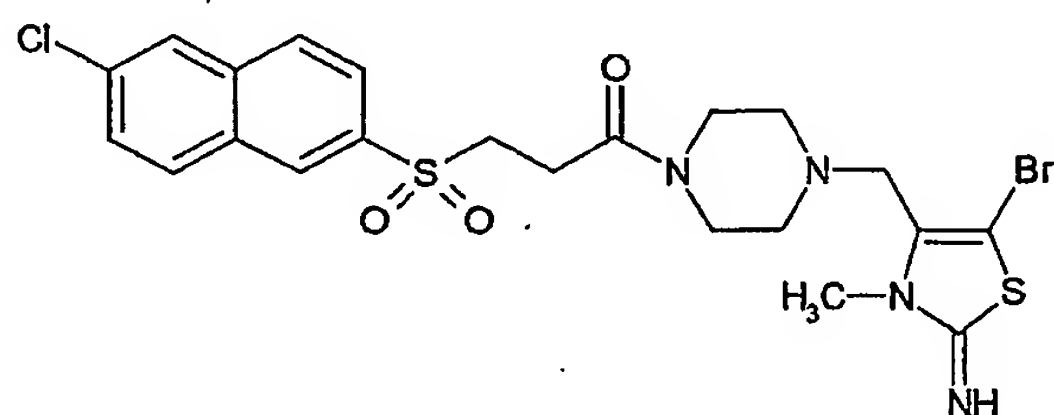
- 5 実施例30b)で得られた化合物(5-ブromo-3,4-ジメチル-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン)カルバミン酸tert-ブチル(2.9 g)を1,2-ジクロロエタン(50 mL)に溶解し、室温でAIBN(0.1 g)およびNBS(1.7 g)を加え、80℃で3時間かき混ぜた。反応液を炭酸カリウム水溶液に注ぎ込み、クロロホルムで抽出、抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、褐色油状物質の(5-ブromo-3-ブromoメチル-4-メチル-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン)カルバミン酸tert-ブチル(3.1 g)を得た。この化合物と実施例3a)で得られた1-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロピオニル)ピペラジン(1.0 g)をDMF(30 mL)に溶解し、炭酸カリウム(0.75 g)を加え、70℃で4時間かき混ぜた。溶媒を留去し、残留物を水に注ぎ込みクロロホルム-メタノールの混合液で抽出し、抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。
- 10 溶媒を留去し、残留物を塩基性シリカゲルカラムで精製して題記化合物(1.2 g)を白色粉末として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.56 (9H, s), 2.38-2.49 (4H, m), 2.83-2.91 (2H, m), 3.41-3.60 (8H, m), 3.73 (3H, s), 7.50 (1H, dd, J = 2.2, 8.8), 7.92-7.97 (4H, m), 8.47 (1H, s).

20

### 実施例 3 1

5-ブromo-4-((4-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)-1-ピペラジニル)メチル)-3-メチル-1,3-チアゾール-2(3H)-イミン



25

実施例30c)で得られた((2Z)-5-ブromo-4-((4-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホ

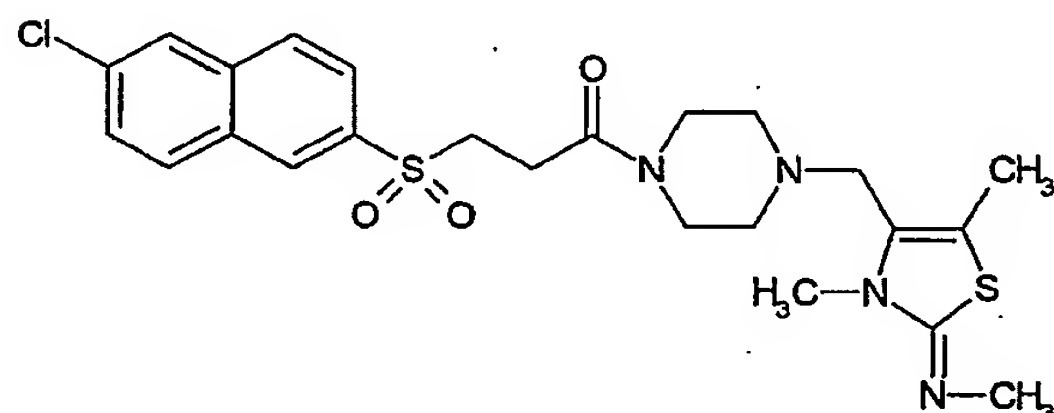


ニル)プロパノイル)-1-ピペラジニル)メチル)-3-メチル-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン)カルバミン酸 tert-ブチル(1.2 g)をトリフルオロ酢酸(10 mL)に溶解し、室温で1時間かき混ぜた。溶媒を留去し、残留物を炭酸カリウム水溶液に注ぎ込みクロロホルム-メタノールの混合液で抽出し、抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残留物を塩基性シリカゲルカラムで精製して題記化合物(0.07 g)を淡褐色粉末として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.39 (2H, t, J = 5.1), 2.47 (2H, t, J = 5.1), 2.86 (2H, t, J = 7.8), 3.28 (2H, s), 3.36 (3H, s), 3.43-3.59 (6H, m), 7.58 (1H, dd, J = 1.8, 8.4), 7.91-7.95 (4H, m), 8.46 (1H, s).

### 実施例 3 2

N-((2Z)-4-((4-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)-1-ピペラジニル)メチル)-3,5-ジメチル-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン)-N-メチルアミン



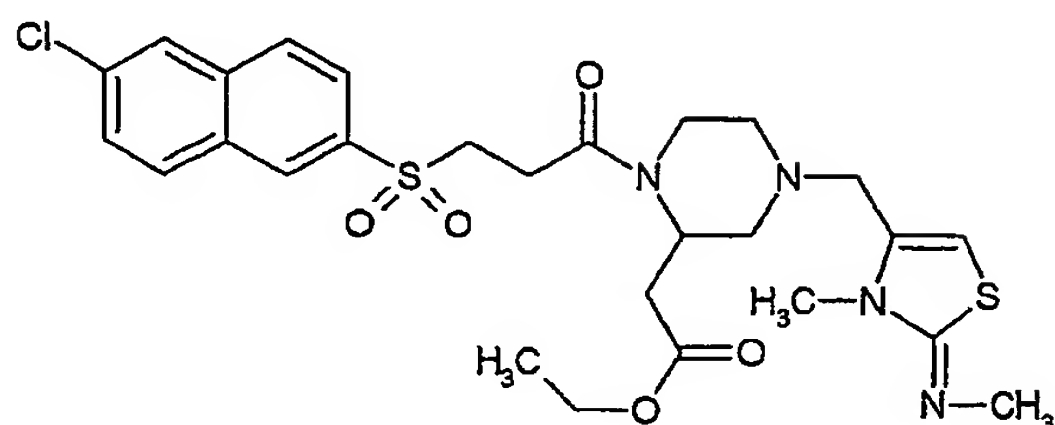
実施例3a)で得られた1-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロピオニル)ピペラジン(1.0 g)とN-(4-クロロメチル-3,5-ジメチル-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン)-N-メチルアミン塩酸塩(0.8 g)から実施例3と同様にして、題記化合物(0.39 g)を白色粉末として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.11 (3H, s), 2.35 (2H, t, J = 5.4), 2.42 (2H, t, J = 5.4), 2.86 (2H, t, J = 7.8), 3.00 (3H, s), 3.21 (2H, s), 3.36 (3H, s), 3.42-3.58 (6H, m), 7.59 (1H, dd, J = 1.8, 8.7), 7.88-7.95 (4H, m), 8.47 (1H, s).

### 実施例 3 3

(1-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)-4-(((2Z)-3-メチル

-2-(メチルイミノ)-2,3-ジヒドロ-1,3-チアゾール-4-イル)メチル)ピペラジン  
-2-イル)酢酸エチル



33a) 4-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)-3-(2-エトキシ  
-2-オキソエチル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル

3-(2-エトキシ-2-オキソエチル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(0.9 g)を  
ジクロロメタン(20 mL)に溶解し、トリエチルアミン(0.92 mL)を加え、氷冷下で  
3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロピオン酸(1.0 g)、HOBt(0.55 g)およ  
びWSC(0.65 g)を加え、室温で16時間かき混ぜた。反応液を炭酸カリウム水溶液で  
アルカリ性にした後、クロロホルムで抽出、抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾  
燥した。溶媒を留去して、題記化合物(1.1 g)を淡褐色油状物として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.15 (3H, t, J = 7.2), 1.39 (9H, s), 2.42-2.98 (6H, m),  
3.18-3.34 (0.3H, m), 3.41-3.58 (2.7H, m), 3.92-4.13 (5H, m), 4.25-4.31 (0.7H,  
m), 4.80-4.93 (0.3H, m), 7.48-7.56 (1H, m), 7.81-7.94 (4H, m), 8.31-8.43  
(1H, m).

33b) (1-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)-4-(((2Z)-3-メ  
チル-2-(メチルイミノ)-2,3-ジヒドロ-1,3-チアゾール-4-イル)メチル)-2-ピペ  
ラジニル)酢酸エチル

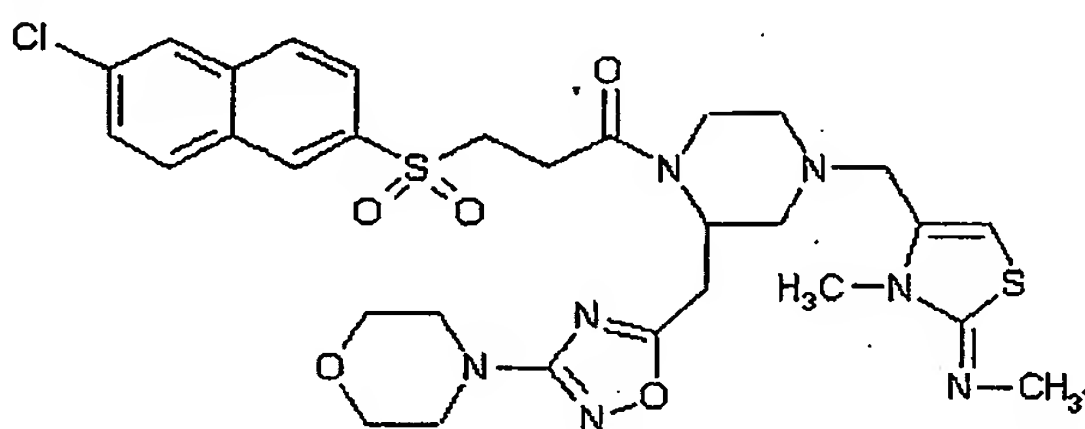
実施例33a)で得られた化合物(1.1 g)をトリフルオロ酢酸(10 mL)に溶解し、室温  
で1時間かき混ぜた。溶媒を留去し、残留物を炭酸カリウム水溶液でアルカリ性  
にした後、クロロホルムで抽出、抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒  
を留去し、残留物をDMF(20 mL)に溶解し、炭酸カリウム(0.55 g)とN-(4-クロロメ  
チル-3-メチル-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン)-N-メチルアミン塩酸塩(0.42  
g)を加え、70℃で4時間かき混ぜた。溶媒を留去後、残留物を水に注ぎ込みクロロ  
ホルム-メタノールの混合液で抽出し、抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した

。溶媒を留去し、残留物を塩基性シリカゲルカラムで精製して題記化合物(0.32 g)を白色粉末として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.18 (3H, t, J = 7.2), 1.83-2.13 (3H, m), 2.41-2.48 (0.5H, m), 2.62-2.91 (5H, m), 2.99 (3H, s), 3.02-3.27 (3H, m), 3.34 (3H, s),  
 3.47-3.62 (2H, m), 3.96-4.06 (2H, m), 4.34-4.38 (1H, m), 4.90-4.94 (0.5H, m), 5.73 (1H, s), 7.55-7.60 (1H, m), 7.82-7.96 (4H, m), 8.46-8.48 (1H, m).

### 実施例 3 4

N-((2Z)-4-((4-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)-3-((3-(4-モルホリニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メチル)-1-ピペラジニル)メチル)-3-メチル-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン)-N-メチルアミン



34a) 2-(2-エトキシ-2-オキソエチル)ピペラジン-1,4-ジカルボン酸1-アリール 4-tert-ブチル

3-(2-エトキシ-2-オキソエチル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(5.5 g)をジクロロメタン(50 mL)に溶解し、トリエチルアミン(6.3 mL)を加え、氷冷下でクロロ蟻酸アリール(2.4 g)を氷冷下に加え、室温で1時間かき混ぜた。反応液を炭酸カリウム水溶液でアルカリ性にした後、クロロホルムで抽出、抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して、題記化合物(6.1 g)を淡褐色油状物として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.25 (3H, t), 1.39 (9H, s), 2.63-3.10 (2H, m), 3.21-3.38 (2H, m), 3.69 (3H, s), 3.81-4.10 (2H, m), 4.50-4.71 (4H, m), 5.16-5.31 (2H, m), 5.77-6.02 (1H, m).

34b) 2-((3-モルホリン-4-イル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピペラジン-1,4-ジカルボン酸1-アリール 4-tert-ブチル

モルホリン-4-カルボキサミド オキシム(2.1 g)を無水THF(50 mL)に溶解し、4A

モレキュラーシーブスパウダー(4.0 g)を加え、室温で3時間かき混ぜた後、水素化ナトリウム(0.57 g)を加え、60℃で20分間かき混ぜた。この反応液へ実施例34a)で得られた化合物(4.26 g)を加え、1時間還流した。反応液を濃縮して、残留物をシリカゲルカラムで精製して題記化合物(1.3 g)を淡褐色油状物として得た。

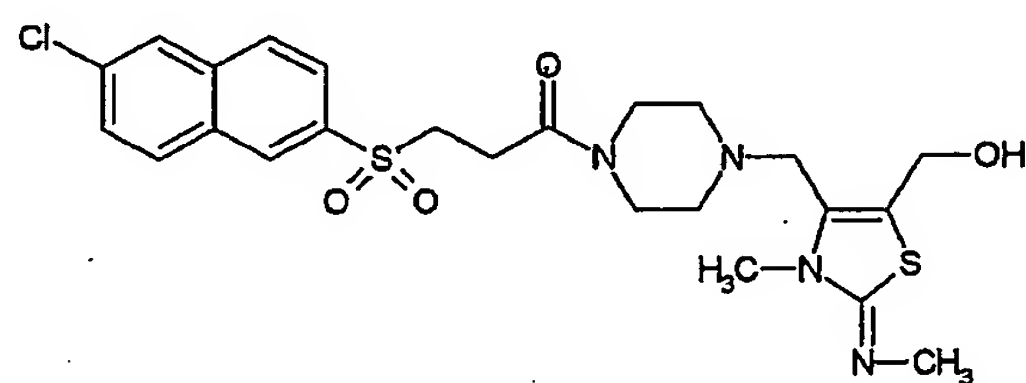
- 5 NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.38 (9H, s), 2.57 (4H, t, J = 4.5), 2.81-3.03 (1H, m), 3.24-3.47 (2H, m), 3.67 (2H, s), 3.72 (4H, t, J = 4.5), 3.98-4.18 (2H, m), 4.58-4.74 (3H, m), 5.19-5.40 (2H, m), 5.53-5.63 (1H, m), 5.80-5.99 (1H, m).
- 10 34c) N-((2Z)-4-((4-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)-3-((3-(4-モルホリニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メチル)-1-ピペラジニル)メチル)-3-メチル-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン)-N-メチルアミン
- 15 実施例34b)で得られた化合物(1.3 g)をTHF(20 mL)に溶解し、1,3-ジメチルバルビツール酸(1.9 g)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0.3 g)を加え、反応容器を窒素で置換し室温で一晩かき混ぜた。反応液を炭酸カリウム水溶液でアルカリ性にした後、クロロホルムで抽出、抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残留物をジクロロメタン(20 mL)に溶解し、トリエチルアミン(0.92 mL)を加え、氷冷下で3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロピオン酸(1.0 g)、HOBt(0.55 g)およびWSC(0.65 g)を加え、室温で16時間かき混ぜた。反応液を炭酸カリウム水溶液でアルカリ性にした後、クロロホルムで抽出、
- 20 抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して、淡褐色油状物質の4-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)-3-((3-(4-モルホリニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メチル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(2.3 g)を得た。これをトリフルオロ酢酸(15 mL)に溶解し、室温で1時間かき混ぜた。反応液を濃縮後、残留物を炭酸カリウム水溶液でアルカリ性にした後、
- 25 クロロホルムで抽出、抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残留物をDMF(30 mL)に溶解し、炭酸カリウム(1.0 g)とN-(4-クロロメチル-3-メチル-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン)-N-メチルアミン塩酸塩(0.77 g)を加え、70℃で4時間かき混ぜた。溶媒を留去後、残留物を水に注ぎ込みクロロホルム-メタノールの混合液で抽出し、抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留

去し、残留物を塩基性シリカゲルカラムで精製して題記化合物(0.19 g)を白色粉末として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.09-2.19 (1H, m), 2.39-2.61 (5H, m), 2.84-2.89 (1H, m), 2.96 (3H, s), 3.01 (3H, s), 3.06-3.30 (3H, m), 3.49-3.61 (6H, m), 3.64-3.78 (6H, m), 5.73 (1H, s), 5.86 (1H, s), 7.58 (1H, dd, J = 2.4, 9.0), 7.88-7.96 (4H, m), 8.48 (1H, s).

### 実施例 3 5

((2Z)-4-((4-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)-1-ピペラジニル)メチル)-3-メチル-2-(メチルイミノ)-2,3-ジヒドロ-1,3-チアゾール-5-イル)メタノール



35a) 4-(((2Z)-5-ホルミル-3-メチル-2-(メチルイミノ)-2,3-ジヒドロ-1,3-チアゾール-4-イル)メチル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル

実施例11a)で得られた4-(((2Z)-3-メチル-2-メチルイミノ-2,3-ジヒドロ-1,3-チアゾール-4-イル)メチル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(1.0 g)をTHF (20 mL)に溶解し、-70℃でn-ブチルリチウム(4.6 mL; 1.6Mヘキサン溶液)を加え、30分間かき混ぜた。反応液にDMF(1.0 mL)を加え、-70℃で1時間かき混ぜた後、0℃で塩化アンモニウム水溶液を加えた。酢酸エチルで抽出し、抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、題記化合物(1.1 g)を淡褐色油状物として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.46 (9H, s), 2.40-2.52 (4H, m), 3.06 (3H, s), 3.42-3.45 (4H, m), 3.49 (3H, s), 3.67 (2H, s), 9.75 (1H, s).

35b) 4-(((2Z)-5-ヒドロキシメチル-3-メチル-2-(メチルイミノ)-2,3-ジヒドロ-1,3-チアゾール-4-イル)メチル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル

実施例35a)で得られた化合物(1.1 g)をメタノール(15 mL)とクロロホルム(15 mL)

の混合液に溶解し、0℃で水素化ホウ素ナトリウム(0.18 g)を加え、室温で1時間かき混ぜた。反応液を炭酸カリウム水溶液でアルカリ性にした後、クロロホルムで抽出、抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し題記化合物(1.1 g)を淡褐色結晶として得た。

5 NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.45 (9H, s), 2.39-2.44 (4H, m), 2.99 (3H, s), 3.34 (3H, s), 3.34-3.43 (6H, m), 4.49 (2H, s).

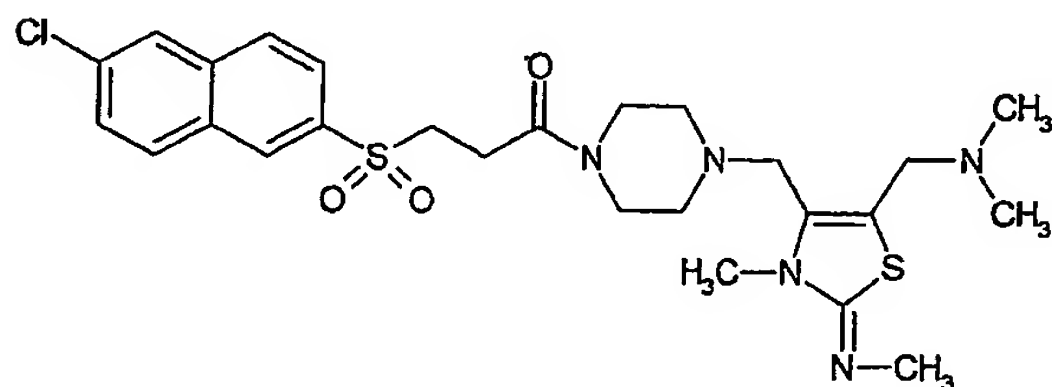
35c) ((2Z)-4-((4-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)-1-ピペラジニル)メチル)-3-メチル-2-(メチルイミノ)-2,3-ジヒドロ-1,3-チアゾール-5-イル)メタノール

10 実施例35b)で得られた化合物(1.1 g)を濃塩酸(10 mL)に溶解し、室温で1時間かき混ぜた。反応液を濃縮後、残留物を飽和重曹水(15 mL)とクロロホルム(15 mL)の混合液に溶解し、0℃で塩化3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロピオニル(1.1 g)を加え、室温で2時間かき混ぜた。反応液を水に注ぎ込みクロロホルム-メタノールの混合液で抽出し、抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残留物を塩基性シリカゲルカラムで精製して題記化合物(0.50 g)を白色粉末として得た。

15 NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.38 (2H, t, J = 5.1), 2.46 (2H, t, J = 5.1), 2.86 (2H, t, J = 8.1), 2.99 (3H, s), 3.32 (2H, s), 3.33 (3H, s), 3.44 (2H, t, J = 5.1), 3.50-3.57 (4H, m), 4.48 (2H, s), 7.58 (1H, dd, J = 2.1, 9.0), 7.90-7.96 (4H, m), 8.45 (1H, s).

### 実施例 3 6

25 N-((2Z)-4-((4-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)-1-ピペラジニル)メチル)-5-((ジメチルアミノ)メチル)-3-メチル-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン)-N-メチルアミン





36a) 4-(((2Z)-5-((ジメチルアミノ)メチル)-3-メチル-2-(メチルイミノ)-2,3-ジヒドロ-1,3-チアゾール-4-イル)メチル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル  
実施例35a)で得られた4-(((2Z)-5-ホルミル-3-メチル-2-(メチルイミノ)-2,3-ジ  
ヒドロ-1,3-チアゾール-4-イル)メチル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル  
5 (1.0 g)と1MジメチルアミンTHF溶液(2.6 mL)を1,2-ジクロロエタン(50 mL)と酢酸  
(0.18 mL)の混合液に溶解し、0℃でトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(0.84  
g)を加え、室温で一晩かき混ぜた。反応液を炭酸カリウム水溶液でアルカリ性に  
した後、クロロホルムで抽出、抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒  
を留去し、題記化合物(1.1 g)を淡褐色結晶として得た。

10 NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.46 (9H, s), 2.25 (6H, s), 2.35-2.40 (4H, m), 3.01 (3H,  
s), 3.27 (2H, s), 3.36 (3H, s), 3.40-3.50 (4H, m), 3.74 (2H, s).

36b) N-((2Z)-4-((4-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)-1-  
ピペラジニル)メチル)-5-((ジメチルアミノ)メチル)-3-メチル-1,3-チアゾール  
-2(3H)-イリデン)-N-メチルアミン

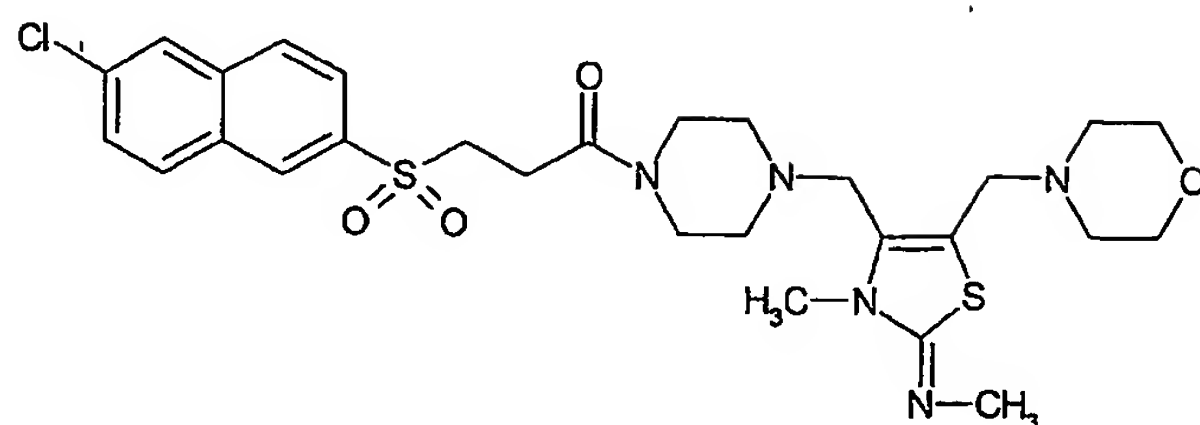
15 実施例36a)で得られた化合物(1.1 g)を濃塩酸(10 mL)に溶解し、室温で1時間かき  
混ぜた。反応液を濃縮後、残留物を飽和重曹水(15 mL)とクロロホルム(15 mL)の  
混合液に溶解し、0℃で塩化3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロピオニル  
(0.89 g)を加え、室温で2時間かき混ぜた。反応液を水に注ぎ込みクロロホルム-  
メタノールの混合液で抽出し、抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒  
20 を留去し、残留物を塩基性シリカゲルカラムで精製して題記化合物(0.22 g)を白  
色粉末として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.25 (6H, s), 2.34-2.43 (4H, m), 2.83-2.91 (2H, m), 3.00  
(3H, d, J = 1.8), 3.24-3.27 (2H, m), 3.28 (2H, s), 3.34 (3H, d, J = 1.8),  
3.44-3.59 (6H, m), 7.60 (1H, dd, J = 1.4, 8.8), 7.92-7.97 (4H, m), 8.47  
25 (1H, s).

### 実施例 37

N-((2Z)-4-((4-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)-1-ピペラ  
ジニル)メチル)-3-メチル-5-(4-ホルホルニルメチル)-1,3-チアゾール-2(3H)-イ

リデン)-N-メチルアミン



37a) 4-(((2Z)-3-メチル-2-(メチルイミノ)-5-(4-ホルホリニル)メチル-2,3-ジ  
 ヒドロ-1,3-チアゾール-4-イル)メチル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル  
 5 実施例35a)で得られた4-(((2Z)-5-ホルミル-3-メチル-2-(メチルイミノ)-2,3-ジ  
 ヒドロ-1,3-チアゾール-4-イル)メチル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル  
 (1.0 g)とモリホリン(0.36 mL)を1,2-ジクロロエタン(50 mL)と酢酸(0.18 mL)の  
 混合液に溶解し、0℃でトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(0.84 g)を加え、  
 室温で一晩かき混ぜた。反応液を炭酸カリウム水溶液でアルカリ性にした後、ク  
 10 ロロホルムで抽出、抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、  
 題記化合物(1.2 g)を淡褐色結晶として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.46 (9H, s), 2.35-2.40 (4H, m), 2.43-2.47 (4H, m), 3.01  
 (3H, s), 3.27 (2H, s), 3.35 (3H, s), 3.37-3.42 (4H, m), 3.69-3.71 (4H, m),  
 3.74 (2H, s).

37b) N-((2Z)-4-((4-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)-1-  
 ピペラジニル)メチル)-3-メチル-5-(4-ホルホリニルメチル)-1,3-チアゾール  
 15 -2(3H)-イリデン)-N-メチルアミン

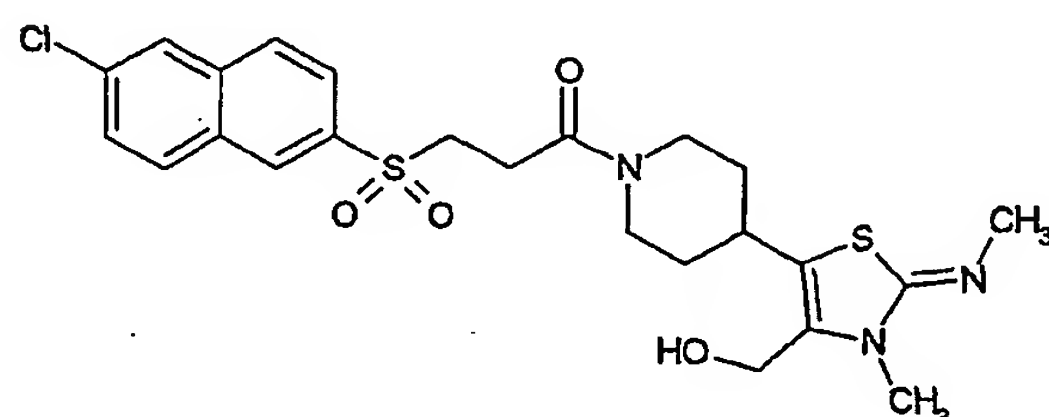
実施例37a)で得られた化合物(1.2 g)を濃塩酸(10 mL)に溶解し、室温で1時間かき  
 混ぜた。反応液を濃縮後、残留物を飽和重曹水(15 mL)とクロロホルム(15 mL)の  
 20 混合液に溶解し、0℃で塩化3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロピオニル  
 (0.89 g)を加え、室温で2時間かき混ぜた。反応液を水に注ぎ込みクロロホルム-  
 メタノールの混合液で抽出し、抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒  
 を留去し、残留物を塩基性シリカゲルカラムで精製して題記化合物(0.22 g)を白  
 色粉末として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.18-2.44 (8H, m), 2.84-2.92 (2H, m), 3.01 (3H, s), 3.28

(2H, s), 3.35 (3H, s), 3.35-3.40 (2H, m), 3.43-3.55 (6H, m), 3.68-3.73 (4H, m), 7.60 (1H, dd,  $J = 1.4, 8.8$ ), 7.92-7.97 (4H, m), 8.48 (1H, s).

### 実施例 3 8

- 5 ((2Z)-5-(1-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)-1-ピペリジニル)-3-メチル-2-(メチルイミノ)-2,3-ジヒドロ-1,3-チアゾール-4-イル)メタノール



- 38a) 4-(((2E)-4-ホルミル-3-メチル-2-(メチルイミノ)-2,3-ジヒドロ-1,3-チアゾール-5-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル  
10 4-(((2E)-3-メチル-2-(メチルイミノ)-2,3-ジヒドロ-1,3-チアゾール-5-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(2.2 g)から実施例35a)と同様にして、題記化合物(2.7 g)を得た。

- NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.48 (9H, s), 1.63-1.87 (4H, m), 2.70-2.86 (2H, m), 3.04  
15 (3H, s), 3.38-3.48 (1H, m), 3.56 (3H, s), 4.22-4.49 (2H, m), 9.77 (1H, s).

- 38b) 4-(((2E)-4-ヒドロキシメチル-3-メチル-2-(メチルイミノ)-2,3-ジヒドロ-1,3-チアゾール-5-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル  
実施例38a)で得られた化合物(2.7 g)から実施例35b)と同様にして、題記化合物  
(1.6 g)を得た。

- 20 NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.47 (9H, s), 1.52-1.72 (4H, m), 2.68-2.82 (2H, m), 2.96 (3H, s), 3.18-3.29 (1H, m), 3.33 (3H, s), 4.15-4.21 (2H, m), 4.43 (2H, s).

- 38c) ((2Z)-5-(1-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)-1-ピペリジニル)-3-メチル-2-(メチルイミノ)-2,3-ジヒドロ-1,3-チアゾール-4-イル)メタノール

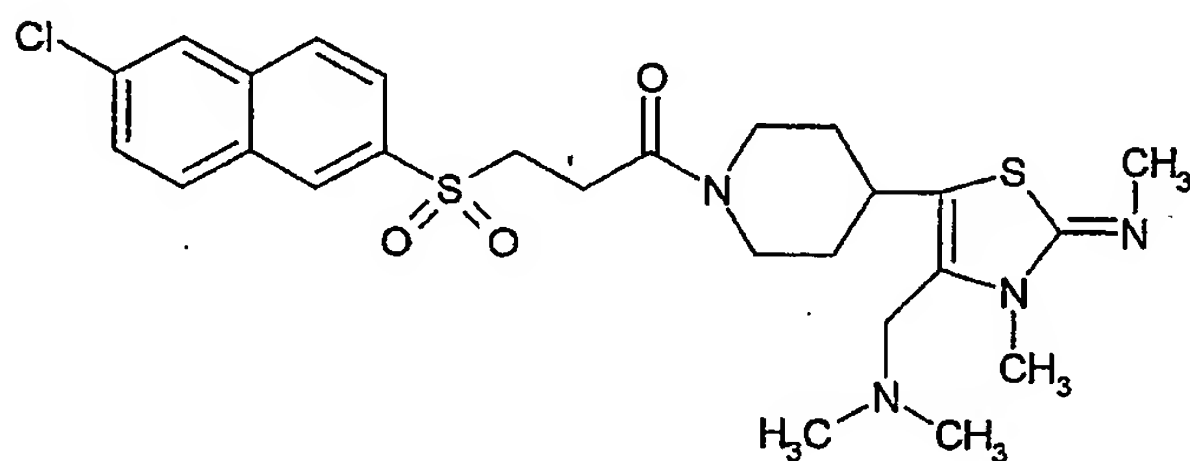
- 25 実施例38b)で得られた化合物(1.6 g)から実施例35c)と同様にして、題記化合物

(0.06 g) を無色粉末として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.47-1.84 (5H, m), 2.48-2.60 (1H, m), 2.85-3.25 (3H, m),  
2.93 (3H, s), 3.30 (3H, s), 3.52-3.60 (2H, m), 3.87-3.93 (1H, m), 4.41 (2H,  
s), 4.53-4.60 (1H, m), 7.59 (1H, dd, J = 2.0, 8.8), 7.88-7.98 (4H, m), 8.48  
(1H, s).

### 実施例 39

N-((2Z)-5-(1-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)-1-ピペリ  
ジニル)-4-((ジメチルアミノ)メチル)-3-メチル-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデ  
ン)-N-メチルアミン



39a) 4-(((2E)-4-((ジメチルアミノ)メチル)-3-メチル-2-(メチルイミノ)-2,3-  
ジヒドロ-1,3-チアゾール-5-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル  
実施例38a)で得られた4-(((2E)-4-ホルミル-3-メチル-2-(メチルイミノ)-2,3-ジ  
ヒドロ-1,3-チアゾール-5-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル  
(0.9 g)と1MジメチルアミンTHF溶液(2.6 mL)から実施例36a)と同様にして、題記  
化合物(1.1 g)を白色粉末として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.47 (9H, s), 1.53-1.95 (4H, m), 2.22 (6H, s), 2.69-2.89  
(3H, m), 2.98 (3H, s), 3.15 (2H, s), 3.33 (3H, s), 4.17-4.23 (2H, m).

39b) N-((2Z)-5-(1-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)-1-ピ  
ペリジニル)-4-((ジメチルアミノ)メチル)-3-メチル-1,3-チアゾール-2(3H)-イ  
リデン)-N-メチルアミン

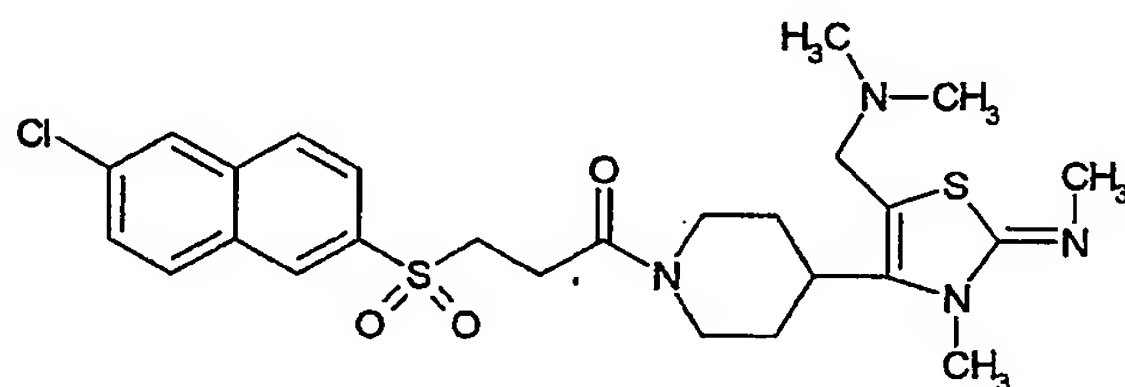
実施例39a)で得られた化合物(1.1 g)と塩化3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニ  
ル)プロピオニル(0.89 g)から実施例36b)と同様にして、題記化合物(0.43 g)を白  
色粉末として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.47-1.70 (5H, m), 2.22 (6H, s), 2.49-2.61 (1H, m), 2.86-2.94 (2H, m), 2.98 (3H, s), 3.01-3.09 (1H, m), 3.14 (2H, s), 3.34 (3H, s), 3.53-3.61 (2H, m), 3.88-3.95 (1H, m), 4.58-4.64 (1H, m), 7.59 (1H, dd, J = 1.8, 8.8), 7.88-7.98 (4H, m), 8.48 (1H, s).

5

## 実施例 40

N-((2Z)-4-(1-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)-1-ピペリジニル)-5-((ジメチルアミノ)メチル)-3-メチル-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン)-N-メチルアミン



10

40a) 4-((2Z)-5-ホルミル-3-メチル-2-(メチルイミノ)-2,3-ジヒドロ-1,3-チアゾール-4-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

実施例14a)で得られた4-((2Z)-3-メチル-2-メチルイミノ-2,3-ジヒドロ-1,3-チアゾール-4-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル臭化水素酸塩(2.2 g)から実施例35a)と同様にして、題記化合物(2.4 g)を得た。

15

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.49 (9H, s), 1.90-2.00 (4H, m), 2.73-2.79 (2H, m), 3.05 (3H, s), 3.14-3.25 (1H, m), 3.47 (3H, s), 4.31-4.37 (2H, m), 9.88 (1H, s).

40b) 4-((2Z)-5-((ジメチルアミノ)メチル)-3-メチル-2-(メチルイミノ)-2,3-ジヒドロ-1,3-チアゾール-4-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

実施例40a)で得られた化合物(0.75 g)と1MジメチルアミンTHF溶液(2.2 mL)から実施例39a)と同様にして、題記化合物(0.5 g)を得た。

20

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.49 (9H, s), 1.64-2.09 (4H, m), 2.26 (6H, s), 2.72-2.81 (3H, m), 2.99 (3H, s), 3.31 (3H, s), 3.32 (2H, s), 4.22-4.28 (2H, m).

40c) N-((2Z)-4-(1-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)-1-ピペリジニル)-5-((ジメチルアミノ)メチル)-3-メチル-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン)-N-メチルアミン

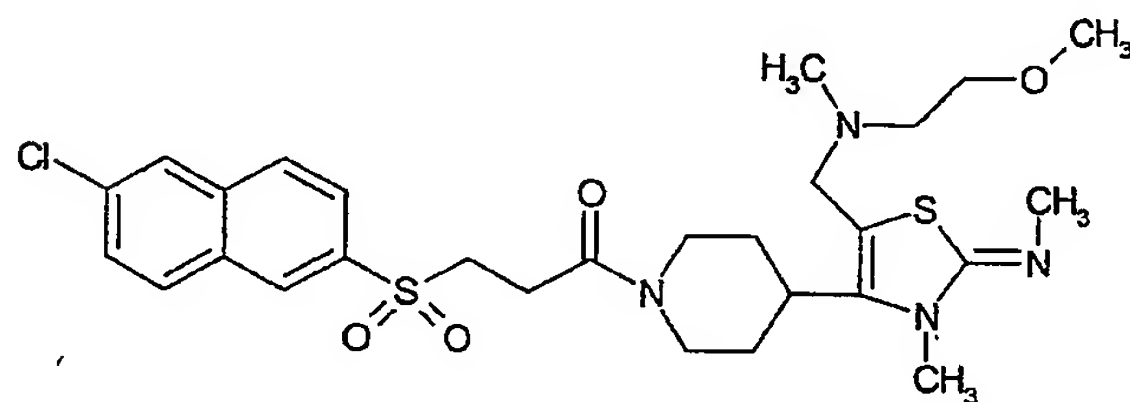
25

実施例40b)で得られた化合物(0.5 g)と塩化3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロピオニル(0.43 g)から実施例36b)と同様にして、題記化合物(0.11 g)を白色粉末として得た。

5 NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.76-1.94 (4H, m), 2.05-2.20 (1H, m), 2.24 (6H, s), 2.50-2.59 (1H, m), 2.83-3.13 (3H, m), 2.98 (3H, s), 3.29 (2H, s), 3.30 (3H, s), 3.48-3.60 (2H, m), 3.97-4.01 (1H, m), 4.69-4.73 (1H, m), 7.58 (1H, dd, J = 1.4, 8.8), 7.89-7.96 (4H, m), 8.47 (1H, s).

#### 実施例 4 1

10 N-(((2Z)-4-(1-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)-1-ピペリジニル)-3-メチル-2-(メチルイミノ)-2,3-ジヒドロ-1,3-チアゾール-5-イル)メチル)-2-メトキシ-N-メチルエチルアミン



15 41a) 4-((2Z)-5-(((2-メトキシエチル)(メチル)アミノ)メチル)-3-メチル-2-(メチルイミノ)-2,3-ジヒドロ-1,3-チアゾール-4-イル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

20 実施例40a)で得られた4-((2Z)-5-ホルミル-3-メチル-2-(メチルイミノ)-2,3-ジヒドロ-1,3-チアゾール-4-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(0.75 g)と2-メトキシ-N-メチルエチルアミン(0.23 g)から実施例39a)と同様にして、題記化合物(0.5 g)を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.48 (9H, s), 1.64-1.95 (4H, m), 2.30 (3H, s), 2.61 (2H, t, J=5.8), 2.71-2.82 (3H, m), 2.98 (3H, s), 3.31 (3H, s), 3.36 (3H, s), 3.46 (2H, s), 3.52 (2H, t, J=5.8), 4.17-4.32 (2H, m).

25 41b) N-(((2Z)-4-(1-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)-1-ピペリジニル)-3-メチル-2-(メチルイミノ)-2,3-ジヒドロ-1,3-チアゾール-5-イ



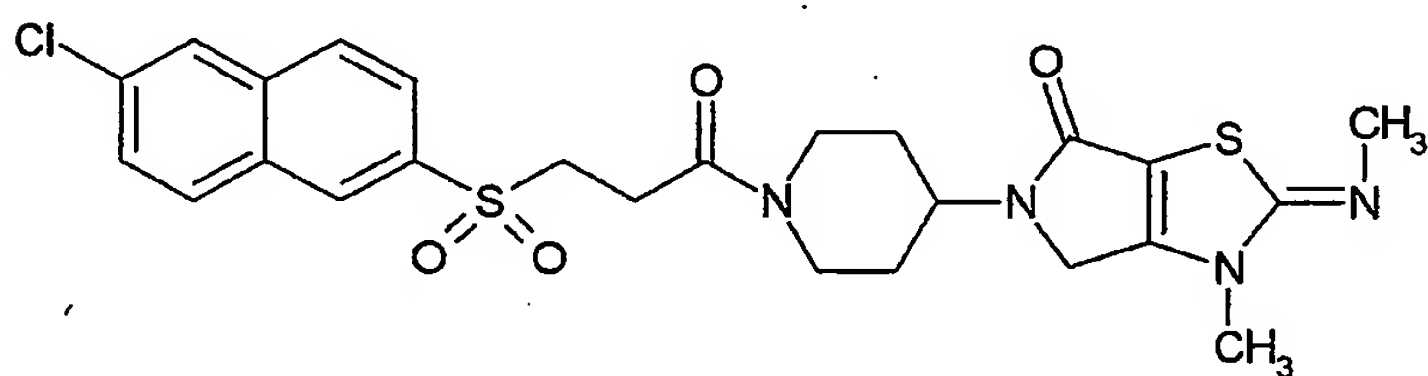
ル)メチル)-2-メトキシ-N-メチルエチルアミン

実施例41a)で得られた化合物(0.5 g)と塩化3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロピオニル(0.43 g)から実施例36b)と同様にして、題記化合物(0.17 g)を白色粉末として得た。

5 NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.72-2.12 (5H, m), 2.28 (3H, s), 2.49-2.61 (3H, m), 2.86-3.13 (3H, m), 2.98 (3H, s), 3.29 (3H, s), 3.34 (3H, s), 3.43 (2H, s), 3.48-3.59 (4H, m), 3.96-4.00 (1H, m), 4.68-4.73 (1H, m), 7.59 (1H, dd, J = 1.4, 8.8), 7.89-7.96 (4H, m), 8.48 (1H, s).

## 10 実施例 4 2

(2Z)-5-(1-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)-1-ピペリジニル)-3-メチル-2-(メチルイミノ)-2,3,4,5-テトラヒドロ-6H-ピロロ[3,4-d][1,3]チアゾール-6-オン



15 42a) 4-((((2Z)-5-(エトキシカルボニル)-3-メチル-2-(メチルイミノ)-2,3-ジヒドロ-1,3-チアゾール-4-イル)メチル)アミノ)ピペリジン-1-カルボン酸ベンジル  
 実施例13)の合成中間体として得られた(2Z)-4-ブロモメチル-3-メチル-2-メチル  
 イミノ-2,3-ジヒドロ-1,3-チアゾール-5-カルボン酸エチル(3.0 g)と4-アミノピ  
 20 ペリジン-1-カルボン酸ベンジル(3.3 g)をDMF(50 mL)に溶解し、炭酸カリウム(3.8  
 g)を加え、70℃で4時間かき混ぜた。溶媒を留去し、残留物を水に注ぎ込みクロロ  
 ホルム-メタノールの混合液で抽出し、抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。  
 溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムで精製して題記化合物(3.1 g)を淡黄  
 色結晶として得た。

25 NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.22-1.46 (2H, m), 1.33 (3H, t, J = 7.4), 1.62-1.99 (3H, m), 2.61-2.82 (1H, m), 2.86-3.00 (1H, m), 3.01 (3H, s), 3.42 (3H, s), 4.05 (2H, s), 4.05-4.14 (2H, m), 4.25 (2H, q, J = 7.4), 5.12 (2H, s), 7.34-7.37

(5H, m).

42b) 4-((2Z)-3-メチル-2-(メチルイミノ)-6-オキソ-2,3,4,6-テトラヒドロ-5H-ピロロ[3,4-d][1,3]チアゾール-5-イル)ピペリジン-1-カルボン酸ベンジル

実施例42a)で得られた化合物(3.1 g)と水酸化ナトリウム(0.59 g)をメタノール

5 (30 mL)-水(10 mL)に溶解し、80℃で30分間かき混ぜた。反応液を1 N塩酸で酸性とし、溶媒を留去した。残留物をDMF(50 mL)に溶解し、トリエチルアミン(0.87 mL)を加え、氷冷下でHOBt(1.0 g)とWSC(1.4 g)を加え、室温で16時間かき混ぜた。反応液を炭酸カリウム水溶液でアルカリ性にした後、クロロホルムで抽出、抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残留物を塩基性シリカゲル

10 カラムで精製して題記化合物(1.4 g)を褐色油状物として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.52-1.71 (2H, m), 1.79-1.85 (2H, m), 2.00-2.28 (1H, m), 2.81-3.04 (2H, m), 3.03 (3H, s), 3.29 (3H, s), 4.07 (2H, s), 4.29-4.35 (2H, m), 5.13 (2H, s), 7.36-7.38 (5H, m).

42c) (2Z)-5-(1-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)-1-ピペリジニル)-3-メチル-2-(メチルイミノ)-2,3,4,5-テトラヒドロ-6H-ピロロ

15 [3,4-d][1,3]チアゾール-6-オン

実施例42b)で得られた化合物(1.4 g)を臭化水素の酢酸溶液(10 mL)に溶解し、室温で1時間かき混ぜた。析出した結晶をろ取、飽和重曹水(15 mL)とクロロホルム(15 mL)の混合液に溶解し、0℃で塩化3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロ

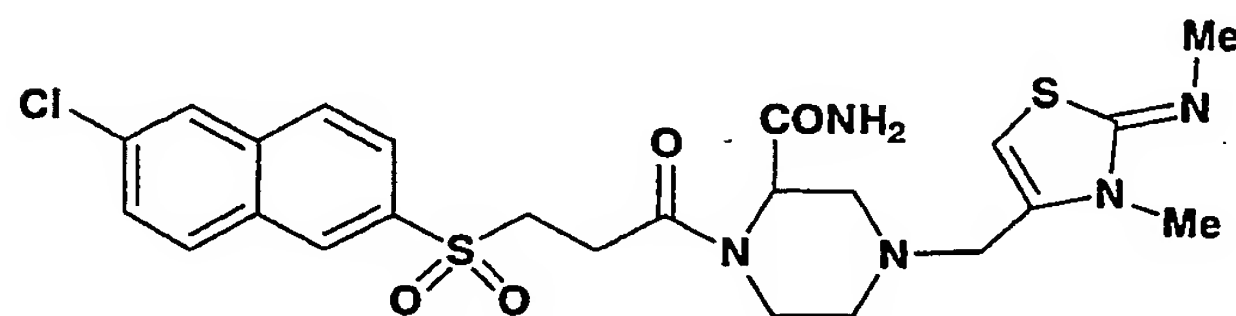
20 ピオニル(1.1 g)を加え、室温で2時間かき混ぜた。反応液を水に注ぎ込みクロロホルム-メタノールの混合液で抽出し、抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残留物を塩基性シリカゲルカラムで精製して題記化合物(1.2 g)を白色結晶として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.51-1.61 (2H, m), 1.81-2.05 (2H, m), 2.58-2.70 (1H, m), 2.84-2.98 (2H, m), 3.03 (3H, s), 3.12-3.18 (1H, m), 3.28 (3H, s), 3.50-3.67 (2H, m), 3.93-3.99 (1H, m), 4.07 (2H, s), 4.14-4.41 (1H, m), 4.66-4.74 (1H, m), 7.61 (1H, dd, J = 1.4, 8.8), 7.89-7.98 (4H, m), 8.49 (1H, s).

25

### 実施例 4 3

1-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)-4-(((2Z)-3-メチル-2-(メチルイミノ)-2,3-ジヒドロ-1,3-チアゾール-4-イル)メチル)ピペラジン-2-カルボキサミド



5 43a) 4-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)ピペラジン-1,3-ジカルボン酸ジtert-ブチル

3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパン酸(0.33 g)、HOBt(2.30 g)およびWSC(2.88 g)をアセトニトリル(50 mL)に加えて15分間かき混ぜた後、ピペラジン-1,3-ジカルボン酸ジtert-ブチル(2.99 g)およびトリエチルアミン(3.03 g)  
10 を加え、室温で15時間かき混ぜた。反応液を減圧濃縮し、残留物を酢酸エチルと炭酸カリウム水溶液で希釈した。有機層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムで精製して題記化合物(2.40 g)を無色粉末として得た。

15 NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.42-1.47 (18H, m), 2.80-4.94 (11H, m), 7.60 (1H, dd, J = 2.0, 8.8), 7.89-7.97 (4H, m), 8.47 (1H, s).

43b) 1-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)ピペラジン-2-カルボン酸tert-ブチル

実施例43a)で得られた化合物(0.57 g)をジクロロメタン(10 mL)に溶解し、0℃に冷却しながらトリメチルシリルトリフルオロメタンスルホネート(0.27 g)を加え、  
20 0℃で1時間かき混ぜた。反応液に飽和重曹水を加えてアルカリ性にした後、有機層を分取した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して題記化合物(0.42 g)を無色粉末として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.43 (9H, m), 2.60-4.89 (11H, m), 7.59 (1H, dd, J = 1.8, 2.0), 7.89-7.96 (4H, m), 8.48 (1H, s).

25 43c) 1-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)-4-(((2Z)-3-メチル-2-(メチルイミノ)-2,3-ジヒドロ-1,3-チアゾール-4-イル)メチル)ピペラジン-2-カルボン酸 tert-ブチル

実施例32b)で得られた化合物(0.42 g)、N-((2Z)-4-(クロロメチル)-3-メチル-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン)-N-メチルアミン塩酸塩(0.19 g)および炭酸カリウム(0.37 g)をDMF(5 mL)にけん濁し、100℃で3時間かき混ぜた。反応液を減圧濃縮し、残留物を飽和重曹水と酢酸エチルで希釈した。有機層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残留物をシリカゲルカラムで精製して題記化合物(0.14 g)を無色粉末として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.35 (9H, m), 1.90-6.36 (20H, m), 7.59 (1H, dd, J = 9.0, 2.0), 7.92-7.97 (4H, m), 8.47 (1H, s).

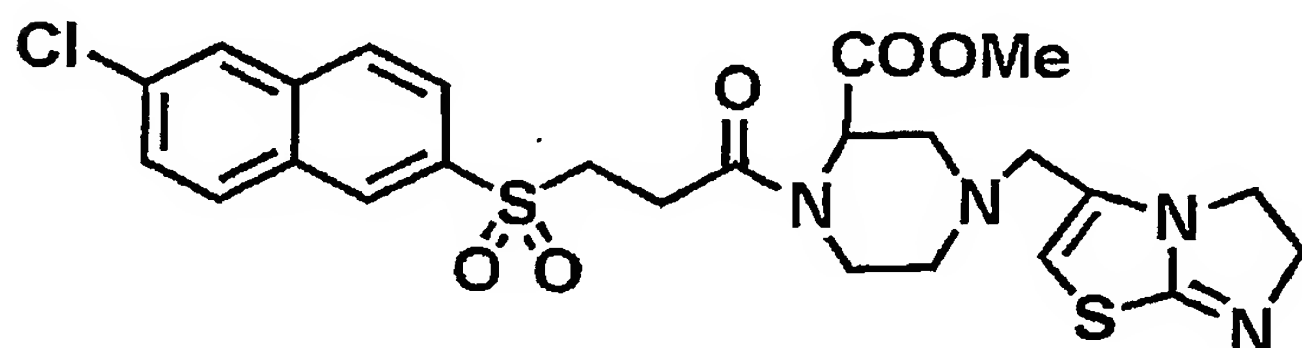
43d) 1-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)-4-(((2Z)-3-メチル-2-(メチルイミノ)-2,3-ジヒドロ-1,3-チアゾール-4-イル)メチル)ピペラジン-2-カルボキサミド

実施例43c)で得られた化合物(0.14 g)を濃塩酸(3 mL)に溶解し、室温で1時間かき混ぜた。反応液を減圧濃縮し、残留物から水をトルエンとの共沸により除去した。得られた残留物をDMF(10 mL)に溶解し、HOBt-NH<sub>3</sub>複合体(53 mg)、WSC(66 mg)およびトリエチルアミン(0.14 g)を加え、室温で15時間かき混ぜた。反応液を減圧濃縮し、残留物を飽和重曹水と酢酸エチルで希釈した。有機層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残留物を塩基性シリカゲルカラムで精製して題記化合物(50 mg)を無色粉末として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.96-6.36 (22H, m), 7.61 (1H, dd, J = 8.9, 1.9), 7.88-7.98 (4H, m), 8.47 (1H, s).

#### 実施例 4 4

1-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)-4-(5,6-ジヒドロイミダゾ[2,1-b][1,3]チアゾール-3-イルメチル)ピペラジン-2-カルボン酸メチル



44a) 4-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)ピペラジン-1,3-

ジカルボン酸 3-メチル 1-tert-ブチル

ピペラジン-1,3-ジカルボン酸 3-メチル 1-tert-ブチル(2.80 g)から実施例43a)と同様にして、題記化合物(1.00 g)を無色粉末として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.44-1.45 (9H, m), 2.70-5.03 (14H, m), 7.57-7.61 (1H, m),  
5 7.88-7.96 (4H, m), 8.46 (1H, s).

44b) 1-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)-4-(5,6-ジヒドロイミダゾ[2,1-b][1,3]チアゾール-3-イルメチル)ピペラジン-2-カルボン酸メチル

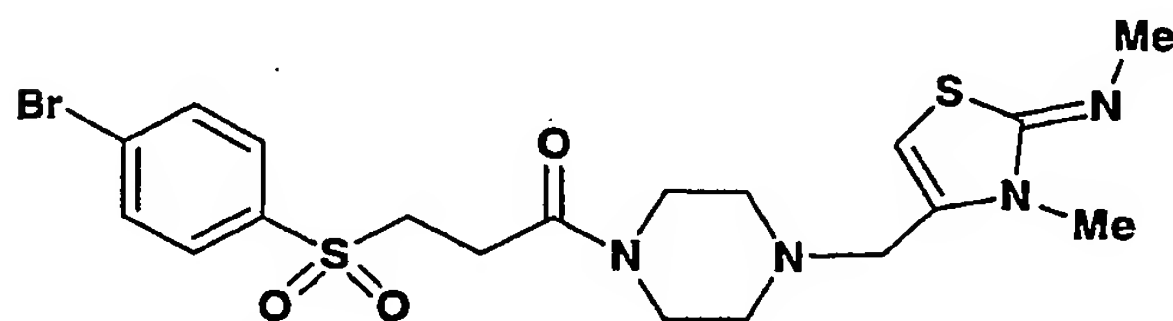
実施例44a)で得られた化合物(0.50 g)を濃塩酸(3 mL)に溶解し、室温で3時間かき  
10 混ぜた。反応液を減圧濃縮し、残留物から水をトルエンとの共沸により除去した。

得られた残留物をDMF(5 mL)に溶解し、3-(クロロメチル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[2,1-b][1,3]チアゾール塩酸塩(0.24 g)および炭酸カリウム(0.32 g)を加え、100℃で24時間かき混ぜた。反応液を減圧濃縮し、残留物を飽和重曹水と酢酸エチルで希釈した。有機層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、  
15 残留物を塩基性シリカゲルカラムで精製して題記化合物(40 mg)を無色粉末として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.63-5.13 (21H, m), 7.59 (1H, dd, J = 8.8, 1.8), 7.91-7.96 (4H, m), 8.47 (1H, s).

## 20 実施例 4 5

N-((2Z)-4-((4-(3-((4-ブロモフェニル)スルホニル)プロパノイル)-1-ピペラジニル)メチル)-3-メチル-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン)-N-メチルアミン

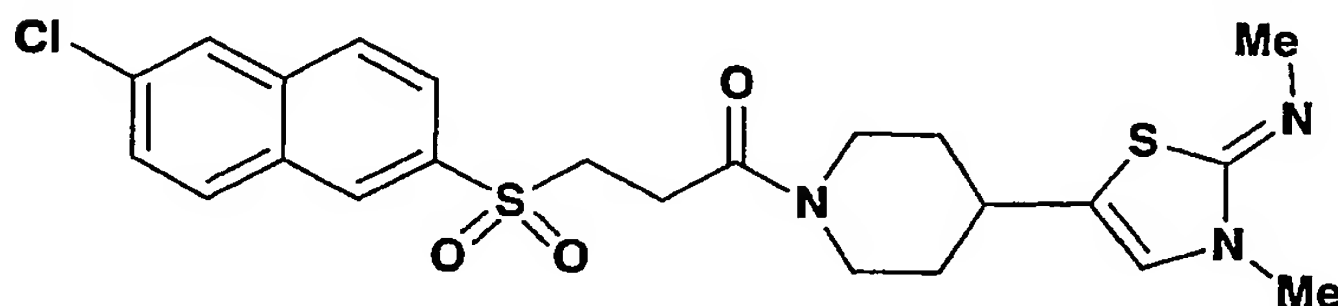


実施例11a)で得られた化合物(1.5 g)と3-((4-ブロモフェニル)スルホニル)プロパン酸(W009805635; 1.0 g)から実施例11b)と同様にして、題記化合物(0.72 g)を白色結晶として得た。  
25

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.40-2.44 (4H, m), 2.82 (2H, t, J = 7.8), 3.00 (3H, s), 3.26 (2H, s), 3.35 (3H, s), 3.42-3.49 (4H, m), 3.56 (2H, t, J = 5.1), 5.74 (1H, s), 7.70-7.79 (4H, m).

#### 5 実施例 4 6

N-((2Z)-5-(1-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)-1-ピペリジニル)-3-メチル-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン)-N-メチルアミン



46a) 4-((2Z)-3-メチル-2-(メチルイミノ)-2,3-ジヒドロ-1,3-チアゾール-5-イル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

4-(1-ブromo-2-オキソエチル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(WO 0059502: 21.0 g)とN,N'-ジメチルチオ尿素(6.0 g)のエタノール溶液(300 mL)を加熱還流した。反応液を濃縮し、残留物を酢酸エチルと水に溶解して水層を分取した。水層を炭酸カリウム水溶液で塩基性にして、クロロホルムで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去して題記化合物を(12.2 g)淡黄色固体として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.47 (9H, s), 1.46-1.55 (2H, m), 1.83-1.87 (2H, m), 2.55 (1H, m), 2.78 (2H, m), 2.98 (3H, s), 3.23 (3H, s), 4.14 (2H, br), 6.17 (1H, s).

46b) N-((2Z)-5-(1-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)-1-ピペリジニル)-3-メチル-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン)-N-メチルアミン

実施例46a)で得た化合物(0.55 g)に濃塩酸(4 mL)を加え、かき混ぜた。発泡終了後、エタノールで希釈し濃縮した。残留物にトリエチルアミン(0.49 mL)とDBU(0.54 mL)を加え、アセトニトリル(10 mL)に溶解した。この溶液を3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパン酸(0.53 g)、WSC(0.50 g)およびHOBt(0.40 g)のアセトニトリルけん濁液(10 mL)に加え、12時間かき混ぜた。反応液を濃縮し、残留物をクロロホルムと飽和重曹水に溶解して有機層を分取した。溶媒を留去

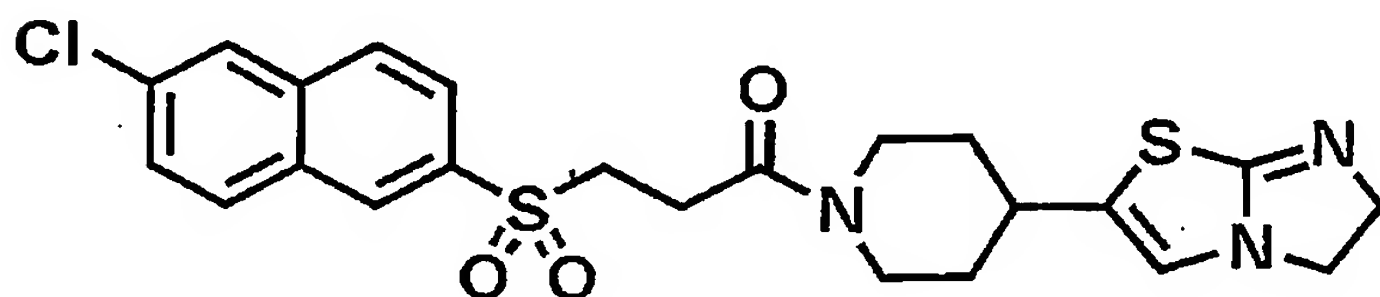


し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して題記化合物(0.61 g)を無色固体として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.36-1.54 (2H, m), 1.86-1.94 (2H, m), 2.57-2.68 (2H, m), 2.86-2.92 (2H, m), 2.98 (3H, s), 3.11 (1H, m), 3.25 (3H, s), 3.53-3.60 (2H, m), 3.88 (1H, d, J = 14.4), 4.53 (1H, d, J = 14.4), 6.18 (1H, s), 7.59 (1H, dd, J = 7.8, 8.7), 7.90-8.00 (4H, m), 8.48 (1H, s).

#### 実施例 47

2-(1-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)-1-ピペリジニル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[2,1-b][1,3]チアゾール



47a) 4-(5,6-ジヒドロイミダゾ[2,1-b][1,3]チアゾール-2-イル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

4-(1-ブromo-2-オキソエチル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(2.0 g)とエチレンチオ尿素(0.79 g)からDMFを溶媒に用い実施例46a)と同様にして、題記化合物(1.46 g)を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.36-1.56 (2H, m), 1.46 (9H, s), 1.78-1.94 (2H, m), 2.47 (1H, m), 2.71-2.85 (2H, m), 3.42-3.55 (2H, m), 3.62 (2H, m), 4.14 (2H, br), 5.91 (1H, s).

47b) 2-(1-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)-1-ピペリジニル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[2,1-b][1,3]チアゾール

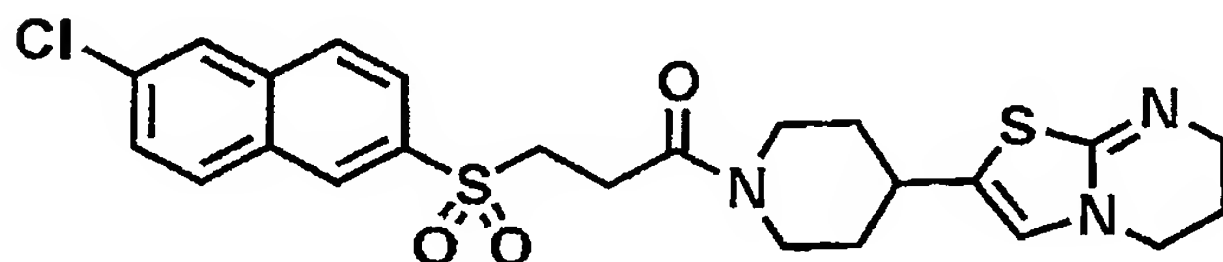
実施例47a)で得た化合物(0.50 g)と3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパン酸(0.53 g)から実施例46b)と同様にして、題記化合物(0.18 g)を白色固体として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.40-1.46 (2H, m), 1.76-2.20 (2H, m), 2.60 (1H, m), 2.71 (1H, m), 2.81-2.90 (2H, m), 3.11 (1H, m), 3.49-3.65 (2H, m), 3.89 (1H, br), 4.10 (2H, t, J = 9.4), 4.29 (2H, t, J = 9.4), 4.59 (1H, br), 6.46 (1H, s),

7.59 (1H, dd,  $J = 2.0, 8.8$ ), 7.87-7.99 (4H, m), 8.48 (1H, s).

#### 実施例 4 8

2-(1-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)-1-ピペリジニル)-6,7-ジヒドロ-5H-[1,3]チアゾロ[3,2-a]ピリミジン



48a) 4-(6,7-ジヒドロ-5H-[1,3]チアゾロ[3,2-a]ピリミジン-2-イル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

4-(1-ブromo-2-オキソエチル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (3.0 g) とプロピレンチオ尿素 (0.90 g) から DMF を溶媒に用い実施例 46a) と同様にして、題記化合物 (1.28 g) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.36-1.56 (2H, m), 1.46 (9H, s), 1.78-1.94 (4H, m), 2.47 (1H, m), 2.75 (2H, t,  $J = 12.0$ ), 3.44 (2H, t,  $J = 5.4$ ), 3.62 (2H, t,  $J = 5.4$ ), 4.14 (2H, br), 5.91 (1H, s).

48b) 2-(1-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)-1-ピペリジニル)-6,7-ジヒドロ-5H-[1,3]チアゾロ[3,2-a]ピリミジン

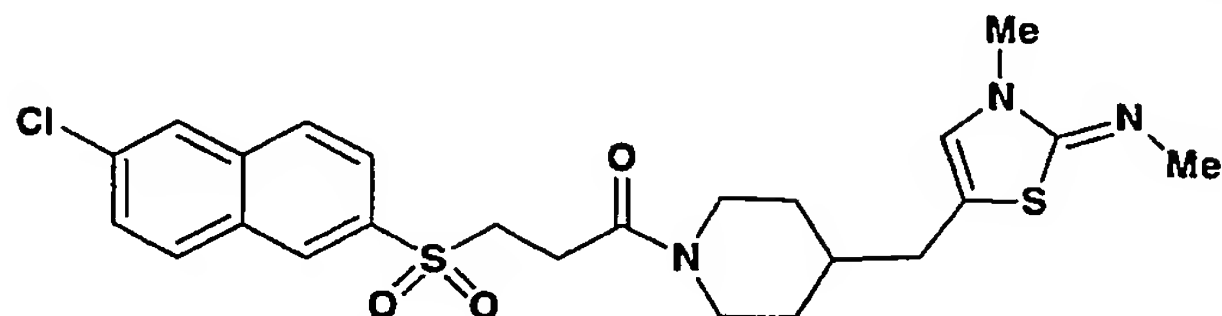
実施例 48a) で得た化合物 (0.50 g) と 3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパン酸 (0.50 g) から実施例 46b) と同様にして、題記化合物 (0.18 g) を白色固体として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.25-1.52 (2H, m), 1.82-1.98 (4H, m), 2.52-2.65 (2H, m), 2.87 (2H, dd,  $J = 6.3, 9.7$ ), 3.08 (1H, m), 3.42-3.50 (2H, m), 3.50-3.61 (2H, m), 3.63-3.71 (2H, m), 3.84 (1H, d,  $J = 13.6$ ), 4.52 (1H, d,  $J = 13.6$ ), 5.94 (1H, s), 7.59 (1H, dd,  $J = 1.9, 8.6$ ), 7.88-7.98 (4H, m), 8.47 (1H, s).

#### 実施例 4 9

N-((2Z)-5-((1-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)-1-ピペリ

ジニル) メチル)-3-メチル-1, 3-チアゾール-2 (3H)-イリデン)-N-メチルアミン



49a) 4-(2-ブromo-3-オキソプロピル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

4-(3-オキソプロピル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル(J. Wityakら、J.

Med. Chem., 40, 50 (1997): 27.6 g)のジエチルエーテル溶液へジブromバルビツール酸(17.0 g)を加え、12時間かき混ぜた。不溶物をろ去、ろ液をジエチルエーテルで希釈し、飽和重曹水と飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して、題記化合物(31.8 g)を淡黄色粘性油状物として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.07-1.27 (2H, m), 1.46 (9H, s), 1.64-1.94 (5H, m), 2.65-2.78 (2H, m), 4.05 (2H, br), 4.25 (1H, m), 9.45 (1H, s).

49b) 4-(((2Z)-3-メチル-2-(メチルイミノ)-2,3-ジヒドロ-1,3-チアゾール-5-イル)メチル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

実施例49a)で得た化合物(2.0 g)とN,N'-ジメチルチオ尿素(0.55 g)のエタノール溶液(20 mL)を加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、残留物を水に溶かし、酢酸エチルで洗浄した。水相を炭酸カリウム水溶液で塩基性にした後、クロロホルムで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧濃縮して、題記化合物(0.56 g)を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.06-1.16 (2H, m), 1.45 (9H, s), 1.60 (1H, m), 1.68 (2H, d, J = 15.0), 2.36 (2H, d, J = 6.9), 2.68 (2H, t, J = 12.6), 2.98 (3H, s), 3.21 (3H, s), 4.10 (2H, br), 6.17 (1H, s).

49c) N-((2Z)-5-((1-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)-1-ピペリジニル)メチル)-3-メチル-1,3-チアゾール-2 (3H)-イリデン)-N-メチルアミン

実施例49b)で得た化合物(0.44 g)に濃塩酸(4 mL)を加え、発泡終了後、エタノールで希釈、減圧濃縮した。残留物にトリエチルアミン(0.37 mL)、DBU(0.41 mL)を加え、アセトニトリル(10 mL)に溶解した。得られた溶液を3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパン酸(0.40 g)、WSC(0.39 g)、HOBt(0.31 g)のアセトニ

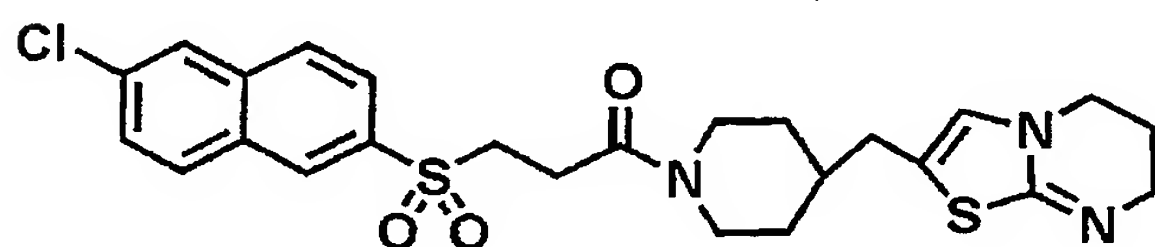
トリルけん濁液(10 mL)に加え、12時間かき混ぜた。反応液を減圧濃縮し、残留物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。溶媒を減圧留去し、残留物をシリカゲルクロマトにより精製して、題記化合物(0.46 g)を淡黄色固体として得た。

- 5 NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.95-1.10 (2H, m), 1.62-1.82 (3H, m), 2.35 (2H, d, J = 6.9), 2.49 (1H, t, J = 10.5), 2.83-2.89 (2H, m), 2.98 (3H, s), 2.99 (1H, t, J = 10.5), 3.22 (3H, s), 3.50-3.61 (2H, m), 3.81 (1H, d, J = 13.2), 4.48 (1H, d, J = 13.2), 6.17 (1H, s), 7.58 (1H, dd, J = 1.8, 8.7), 7.88-7.95 (4H, m), 8.47 (1H, s).

10

#### 実施例 50

2-((1-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)-1-ピペリジニル)メチル)-6,7-ジヒドロ-5H-[1,3]チアゾロ[3,2-a]ピリミジン



- 15 50a) 4-(6,7-ジヒドロ-5H-[1,3]チアゾロ[3,2-a]ピリミジン-2-イルメチル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

実施例49a)で得た4-(2-ブロモ-3-オキソプロピル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル(2.0 g)とプロピレンチオ尿素(0.61 g)からDMFを溶媒に用いて実施例46a)と同様にして、題記化合物(0.46 g)を得た。

- 20 NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.01-1.15 (2H, m), 1.45 (9H, s), 1.52 (1H, m), 1.66-1.87 (4H, m), 2.31 (2H, d, J = 7.2), 2.67 (2H, m), 3.73 (2H, t, J = 9.3), 4.11 (2H, m), 4.16 (2H, t, J = 9.3), 6.17 (1H, s).

50b) 2-((1-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)-1-ピペリジニル)メチル)-6,7-ジヒドロ-5H-[1,3]チアゾロ[3,2-a]ピリミジン

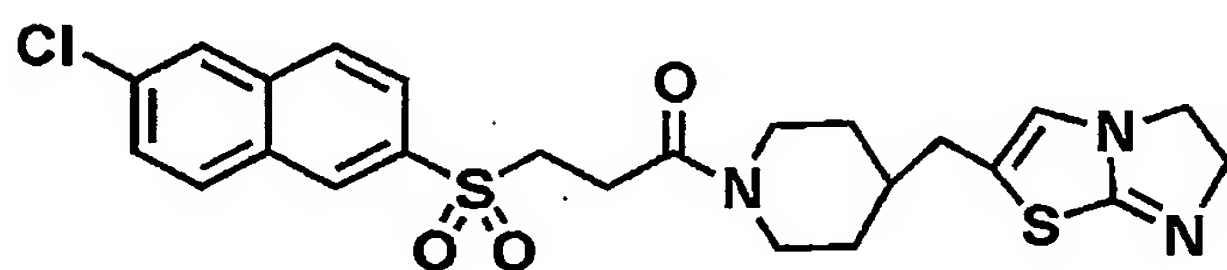
- 25 実施例50a)で得た化合物(0.45 g)と3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパン酸(0.40 g)から実施例46b)と同様にして、題記化合物(0.08 g)を淡黄色固体として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 0.89-1.15 (2H, m), 1.66-1.87 (5H, m), 2.34 (2H, d, J = 6.8), 2.47 (1H, m), 2.98 (1H, s), 3.47-3.67 (4H, m), 3.71-3.87 (3H, m), 4.47 (1H, d, J = 13.5), 6.09 (1H, s), 7.60 (1H, dd, J = 1.9, 8.6), 7.88-7.98 (4H, m), 8.47 (1H, s).

5

# 実施例 5 1

2-((1-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)-1-ピペリジニル)メチル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[2,1-b][1,3]チアゾール



10 51a) 4-(5,6-ジヒドロイミダゾ[2,1-b][1,3]チアゾール-2-イルメチル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

実施例49a)で得た4-(2-ブロモ-3-オキソプロピル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル(2.0 g)とエチレンチオ尿素(0.54 g)からDMFを溶媒に用いて実施例46a)と同様にして、題記化合物(0.41 g)を得た。

15 NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.01-1.15 (2H, m), 1.45 (9H, s), 1.52 (1H, m), 1.69 (2H, d, J = 12.6), 2.31 (2H, d, J = 7.2), 2.67 (2H, m), 3.73 (2H, t, J = 9.3), 4.11 (2H, m), 4.16 (2H, t, J = 9.3), 6.17 (1H, s).

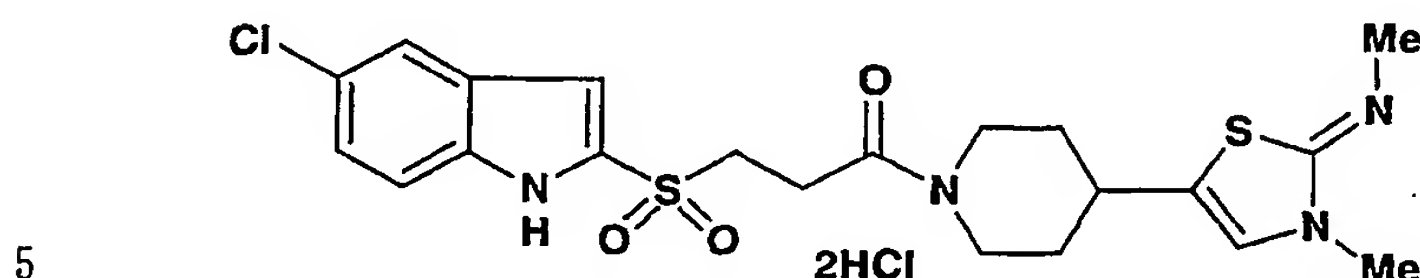
51b) 2-((1-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)-1-ピペリジニル)メチル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[2,1-b][1,3]チアゾール

20 実施例51a)で得た化合物(0.43 g)と3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパン酸(0.40 g)から実施例46b)と同様にして、題記化合物を(0.09 g)淡黄色固体として得た。

25 NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 0.93-1.17 (2H, m), 1.57-1.83 (3H, m), 3.30 (2H, d, J = 6.6), 2.48 (1H, t, J = 12.8), 2.81-2.89 (2H, m), 2.99 (1H, t, J = 12.8), 3.51-3.60 (2H, m), 3.69-3.86 (3H, m), 4.10-4.20 (2H, m), 4.49 (1H, d, J = 12.8), 6.19 (1H, s), 7.59 (1H, dd, J = 1.8, 10.8), 7.88-7.97 (4H, s), 8.47 (1H, s).

## 実施例 5 2

N-((2Z)-5-(1-(3-((5-クロロ-1H-インドール-2-イル)スルホニル)プロパノイル)-1-ピペリジニル)-3-メチル-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン)-N-メチルアミン  
2 塩酸塩



52a) 5-クロロ-2-((3-(4-((2Z)-3-メチル-2-(メチルイミノ)-2,3-ジヒドロ-1,3-チアゾール-5-イル)-1-ピペリジニル)-3-オキソプロピル)スルホニル)-1H-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチル

10 実施例46a)で得た4-((2Z)-3-メチル-2-(メチルイミノ)-2,3-ジヒドロ-1,3-チアゾール-5-イル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル(0.86 g)と3-((1-tert-ブトキシカルボニル)-5-クロロ-1H-インドール-2-イル)スルホニルプロパン酸(1.07 g)から実施例46b)と同様にして、題記化合物(0.72 g)を白色固体として得た。

15 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.12-1.34 (2H, m), 1.64 (9H, s), 1.75-1.92 (2H, m), 2.61 (1H, m), 2.69-2.82 (2H, m), 2.90-3.02 (5H, m), 3.58 (1H, s), 3.62-3.81 (2H, m), 3.84 (1H, br), 4.23 (1H, br), 7.15 (1H, d, J = 1.3), 7.33 (1H, dd, J = 2.1, 8.9), 7.52 (1H, d, J = 8.9), 7.77 (1H, d, J = 2.1).

20 52b) N-((2Z)-5-(1-(3-((5-クロロ-1H-インドール-2-イル)スルホニル)プロパノイル)-1-ピペリジニル)-3-メチル-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン)-N-メチルアミン 2 塩酸塩

実施例52a)で得た化合物(0.72 g)に濃塩酸(5 mL)を加え、かき混ぜた。発泡終了後、エタノールを加えて濃縮した。残留物をジエチルエーテルで洗浄、乾燥して題記化合物(0.68 g)を白色固体として得た。

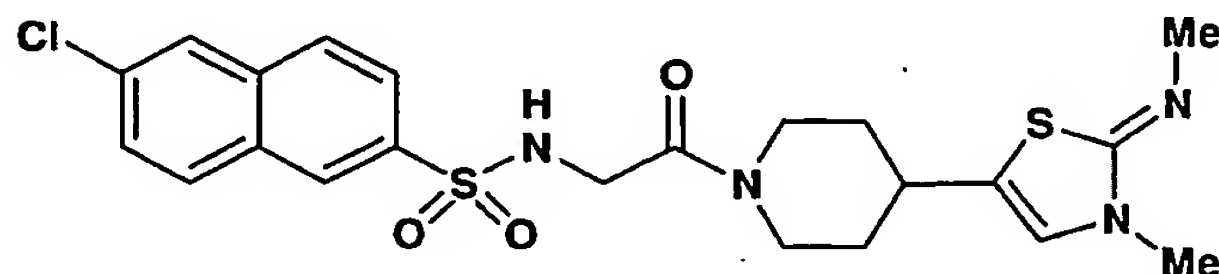
25 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.09 (1H, m), 1.43 (1H, m), 1.77-1.93 (2H, m), 2.59 (1H, m), 2.69-2.82 (2H, m), 2.90-3.02 (5H, m), 3.60 (3H, s), 3.62-3.74 (2H, m), 3.84 (1H, br), 4.23 (1H, br), 7.15 (1H, d, J = 1.3), 7.33 (1H, dd, J = 2.1, 8.9), 7.52 (1H, d, J = 8.9), 7.77 (1H, d, J = 2.1), 10.10 (1H, d, J = 4.3),



12.62 (1H, d, J = 1.3).

### 実施例 5 3

6-クロロ-N-(2-(4-((2Z)-3-メチル-2-(メチルイミノ)-2,3-ジヒドロ-1,3-チアゾール-5-イル)-1-ピペリジニル)-2-オキシエチル)-2-ナフタレンスルホンアミド

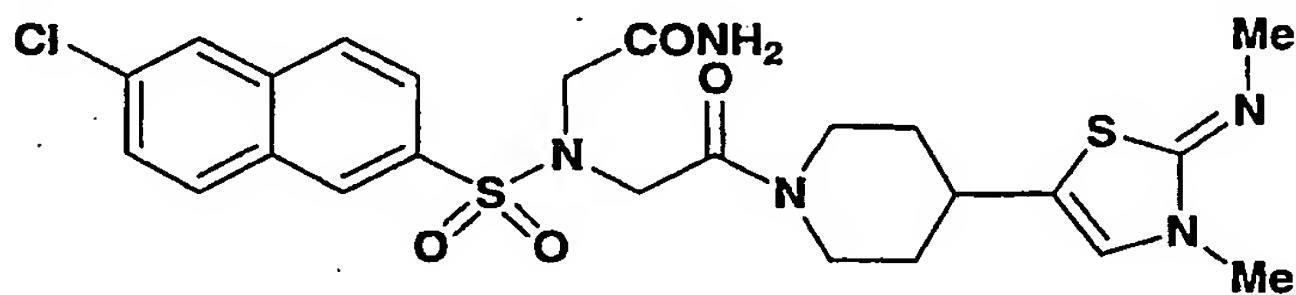


N-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)グリシン (0.30 g) と実施例46a) で得た 4-((2Z)-3-メチル-2-(メチルイミノ)-2,3-ジヒドロ-1,3-チアゾール-5-イル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (0.30 g) から実施例46b) と同様にして、題記化合物 (0.17 g) を無色固体として得た。

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.04 (1H, m), 1.31 (1H, m), 1.64-1.80 (2H, m), 2.52-2.67 (2H, m), 2.82 (3H, s), 2.97 (1H, m), 3.12 (3H, s), 3.69-3.84 (3H, m), 4.13 (1H, d), 6.58 (1H, s), 7.64 (1H, dd, J = 2.1, 8.6), 7.89 (1H, s), 8.09 (1H, d, J = 8.6), 8.13-8.23 (2H, m), 8.48 (1H, s).

### 実施例 5 4

2-(((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)(2-(4-((2Z)-3-メチル-2-(メチルイミノ)-2,3-ジヒドロ-1,3-チアゾール-5-イル)-1-ピペリジニル)-2-オキシエチル)アミノ)アセトアミド



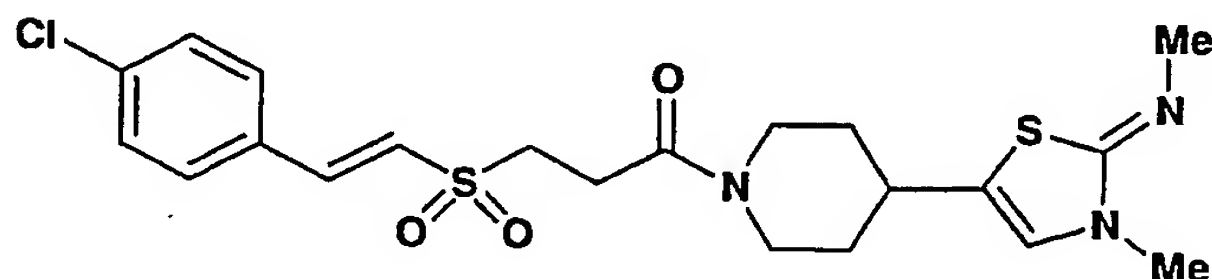
N-(2-アミノ-2-オキシエチル)-N-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)グリシン (0.34 g) と実施例46a) で得た 4-((2Z)-3-メチル-2-(メチルイミノ)-2,3-ジヒドロ-1,3-チアゾール-5-イル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (0.30 g) から実施例46b) と同様にして、題記化合物 (0.30 g) を無色固体として得た。

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.18 (1H, m), 1.47 (1H, m), 1.72-1.86 (2H, m), 2.59-2.74

(2H, m), 2.82 (3H, s), 3.08 (1H, m), 3.13 (3H, s), 3.77-3.91 (3H, m), 4.24-4.37 (3H, m), 6.65 (1H, s), 7.14 (1H, s), 7.68 (1H, dd,  $J = 1.8, 8.8$ ), 7.88-8.01 (2H, m), 8.11 (1H, m), 8.17-8.25 (2H, m), 8.56 (1H, d,  $J = 1.3$ ).

# 実施例 5 5

N-((2Z)-5-(1-(3-((E)-2-(4-クロロフェニル)ビニル)スルホニル)プロパノイル)-1-ピペリジニル)-3-メチル-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン)-N-メチルアミン

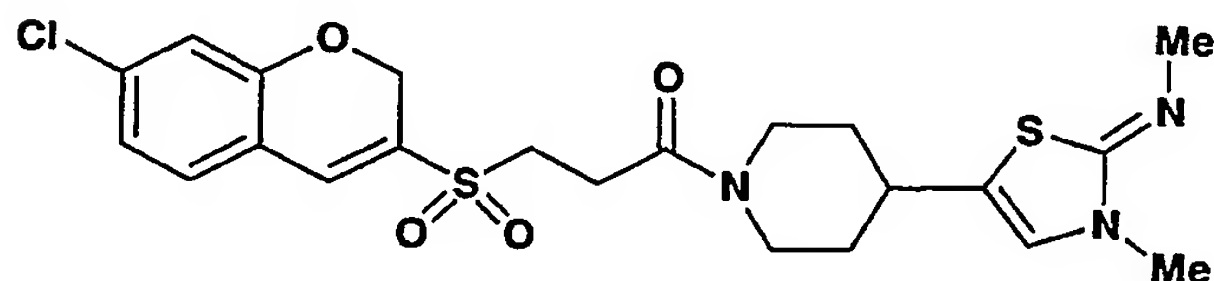


3-((E)-2-(4-クロロフェニル)ビニル)スルホニル)プロパン酸 (0.27 g) と実施例 46a) で得た 4-((2Z)-3-メチル-2-(メチルイミノ)-2,3-ジヒドロ-1,3-チアゾール-5-イル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (0.3 g) から実施例 46b) と同様にして、題記化合物 (0.33 g) を無色固体として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.30-1.57 (2H, m), 1.83-1.99 (2H, m), 2.57-2.70 (2H, m), 2.81-2.94 (2H, m), 2.98 (3H, s), 3.11 (1H, m), 3.24 (3H, s), 3.41-3.56 (2H, m), 3.88 (1H, d,  $J = 13.0$ ), 4.58 (1H, d,  $J = 13.0$ ), 6.14 (1H, s), 6.85 (1H, d,  $J = 15.5$ ), 7.38-7.48 (4H, m), 7.53 (1H, d).

# 実施例 5 6

N-((2Z)-5-(1-(3-((7-クロロ-2H-クロメン-3-イル)スルホニル)プロパノイル)-1-ピペリジニル)-3-メチル-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン)-N-メチルアミン



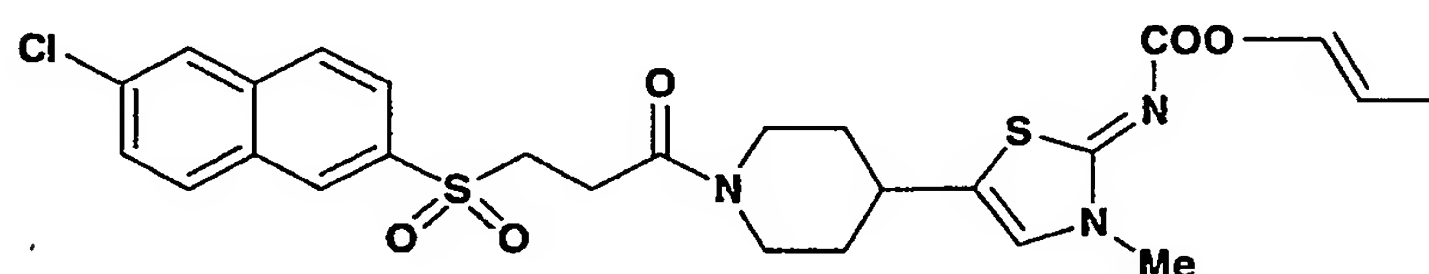
3-((7-クロロ-2H-クロメン-3-イル)スルホニル)プロパン酸 (0.30 g) と実施例 46a) で得た 4-((2Z)-3-メチル-2-(メチルイミノ)-2,3-ジヒドロ-1,3-チアゾール-5-イル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (0.30 g) から実施例 46b) と同様にして、題記化合物 (0.30 g) を無色固体として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.41-1.50 (2H, m), 1.84-1.99 (2H, m), 2.58-2.70 (2H, m), 2.80-2.91 (2H, m), 2.98 (3H, s), 3.12 (1H, m), 3.25 (3H, s), 3.41-3.55 (2H, m), 3.87 (1H, d, J = 13.6), 4.58 (1H, d, J = 13.6), 5.03 (2H, s), 6.16 (1H, s), 6.90-6.98 (2H, m), 7.10 (1H, d, J = 8.1), 7.32 (1H, s).

5

### 実施例 5 7

(2Z)-5-(1-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)-1-ピペリジニル)-3-メチル-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデンカルバミン酸アリル



10 57a) 4-(2-アミノ-1,3-チアゾール-5-イル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

4-(1-ブロモ-2-オキソエチル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(8.0 g)とチオ尿素(2.4 g)から実施例46a)と同様にして、題記化合物(3.9 g)を淡黄色固体として得た。

15 NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.45 (9H, s), 1.46-1.66 (2H, m), 1.91 (2H, d, J = 11.8), 2.80 (3H, m), 4.15 (2H, d, J = 14.2), 4.81 (2H, s), 6.76 (1H, s).

57b) 4-(2-イミノ-3-メチル-2,3-ジヒドロ-1,3-チアゾール-5-イル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

20 実施例57a)で得た化合物(1.0 g)のDMF溶液(5.0 mL)にヨウ化メチル(0.44 mL)を加え、80℃で2時間かき混ぜた。反応液を濃縮し、残留物をクロロホルムと飽和重曹水に溶解させ、15分かき混ぜた。有機層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムで精製して、題記化合物(0.52 g)を淡黄色固体として得た。

25 NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.33-1.53 (2H, m), 1.46 (9H, s), 1.80 (2H, d, J = 12.0), 2.49 (1H, m), 2.75 (2H, t, J = 11.4), 3.23 (3H, s), 4.14 (2H, d, J = 12.8), 6.05 (1H, s).

57c) 4-((2Z)-2-(((アリルオキシ)カルボニル)イミノ)-3-メチル-2,3-ジヒドロ

-1,3-チアゾール-5-イル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

実施例57b)で得られた化合物(0.47 g)のジクロロメタン溶液(10 mL)に氷冷下、トリエチルアミン(0.23 mL)とクロロギ酸アリル(0.18 mL)を加え、1時間かき混ぜた。反応液に氷片を加え15分かき混ぜた後、反応液をクロロホルムと飽和重曹水で希釈した。有機層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、題記化合物(0.60 g)を白色固体として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.46 (9H, s), 1.48-1.89 (2H, m), 1.91 (2H, bd, J = 9.0), 2.67-2.88 (3H, m), 3.60 (3H, s), 4.15 (2H, br), 4.69 (2H, m), 5.21 (1H, m), 5.35 (1H, m), 6.03 (1H, m), 6.52 (1H, s).

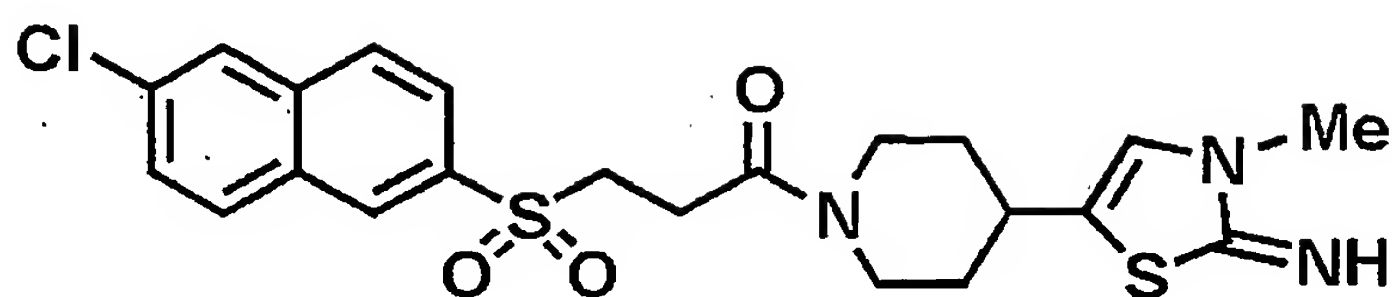
57d) (2Z)-5-(1-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)-1-ピペリジニル)-3-メチル-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデンカルバミン酸アリル  
実施例57c)で得た化合物(0.68 g)を4N塩化水素ジオキサン溶液(10 mL)に溶解し、6時間かき混ぜた。反応液を飽和重曹水で中和し、クロロホルムで抽出した。溶媒を留去した後、残留物にトリエチルアミン(0.50 mL)を加え、アセトニトリル(10 mL)に溶解した。この溶液を3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパン酸(0.53 g)、WSC(0.51 g)および HOBt(0.41 g)のアセトニトリルけん濁液(10 mL)に加え、12時間かき混ぜた。反応液を濃縮し、残留物をクロロホルムと飽和重曹水に溶解した。有機層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残留物をシリカゲルクロマトにより精製して題記化合物(0.88 g)を無色固体として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.41-1.53 (2H, m), 1.91-2.06 (2H, m), 2.64 (1H, m), 2.75 (1H, m), 2.88 (2H, t, J = 8.6), 3.14 (1H, m), 3.56 (2H, t, J = 8.6), 3.61 (3H, s), 3.92 (1H, d, J = 13.4), 4.56 (1H, d, J = 13.4), 4.70 (2H, m), 5.23 (1H, m), 5.36 (1H, m), 6.02 (1H, m), 6.52 (1H, s).

#### 実施例 58

5-(1-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)-1-ピペリジニル)-3-メチル-1,3-チアゾール-2(3H)-イミン

123

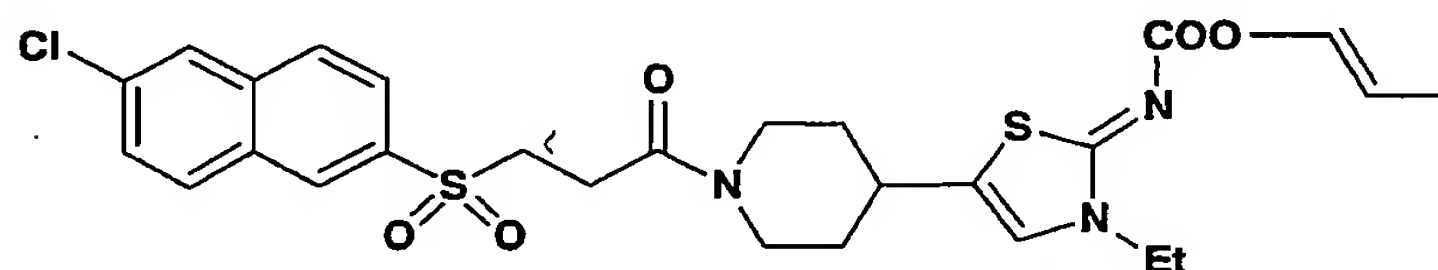


実施例57d)で得た(2Z)-5-(1-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)-1-ピペリジニル)-3-メチル-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデンカルバミン酸ア  
 リル(0.60 g)のTHF溶液に1,3-ジメチルバルビツール酸(0.25 g)とテトラキス(ト  
 5 リフェニルホスフィン)パラジウム(0.06 g)を加え、アルゴン雰囲気下12時間かき  
 混ぜた。不溶物をろ去、ろ液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムで精製して、  
 題記化合物(0.32 g)を淡黄色固体として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.28-1.50 (2H, m), 1.82-1.94 (2H, m), 2.55-2.64 (2H, m),  
 2.85-2.90 (2H, m), 3.08 (1H, t, J = 12.6), 3.23 (3H, s), 3.52-3.58 (2H,  
 10 m), 3.87 (1H, d, J = 13.5), 4.51 (1H, d, J = 13.5), 6.03 (1H, s), 7.58 (1H,  
 dd, J = 1.8, 8.8), 7.88-7.95 (4H, m), 8.47 (1H, s).

#### 実施例 5 9

(2Z)-5-(1-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)-1-ピペリジニ  
 15 ル)-3-エチル-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデンカルバミン酸アリル



59a) 4-(3-エチル-2-イミノ-2,3-ジヒドロ-1,3-チアゾール-5-イル)ピペリジン  
 -1-カルボン酸 tert-ブチル

実施例57a)で得た4-(2-アミノ-1,3-チアゾール-5-イル)ピペリジン-1-カルボン  
 20 酸 tert-ブチル(1.0 g)とヨウ化エチル(0.73 mL)から実施例57b)と同様にして、  
 題記化合物(0.48 g)を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.24 (3H, t, J = 7.4), 1.33-1.54 (2H, m), 1.46 (9H, s),  
 1.80 (2H, d, J = 12.0), 2.49 (1H, m), 2.75 (2H, t, J = 11.4), 4.14 (2H,  
 d, J = 12.8), 4.11 (2H, q, J = 7.4), 6.05 (1H, s).

25 59b) 4-((2Z)-2-(((アリルオキシ)カルボニル)イミノ)-3-エチル-2,3-ジヒドロ

-1,3-チアゾール-5-イル) ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

実施例59a) で得た化合物 (0.48 g) から実施例57c) と同様にして、題記化合物 (0.60 g) を得た。

5 NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.26 (3H, t, J = 7.4), 1.47 (9H, s), 1.47-1.63 (2H, m), 1.92 (2H, d, J = 11.2), 2.67-2.87 (3H, m), 4.11 (2H, q, J = 7.4), 4.17 (2H, br), 4.69 (2H, m), 5.21 (1H, d, J = 12.0), 5.35 (1H, d, J = 17.2), 6.03 (1H, m), 6.56 (1H, s).

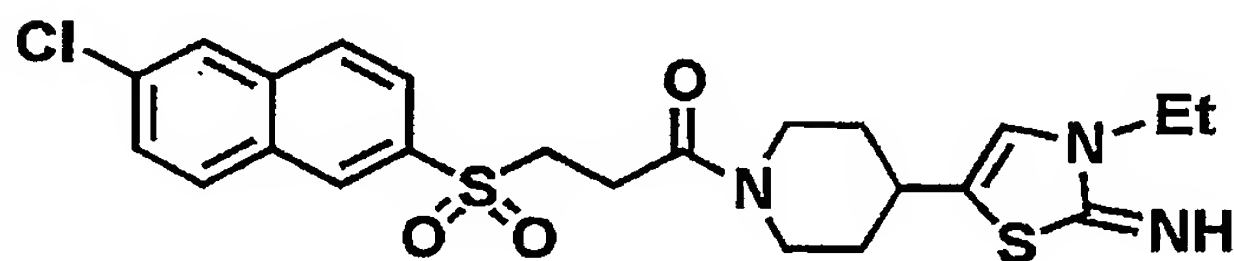
59c) (2Z)-5-(1-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)-1-ピペリジニル)-3-エチル-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデンカルバミン酸アリル

10 実施例59b) で得た化合物 (0.54 mg) と3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパン酸 (0.40 g) から実施例57d) と同様にして、題記化合物 (0.69 g) を得た。

15 NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.36 (3H, s, J = 7.2), 1.39-1.55 (2H, m), 1.92-2.05 (2H, m), 2.64 (1H, m), 2.76 (1H, m), 2.89 (2H, t, J = 8.0), 3.14 (1H, t, J = 12.8), 3.57 (2H, t, J = 8.0), 3.82 (1H, d, J = 13.2), 4.10 (2H, q, J = 7.2), 4.70 (2H, m), 5.22 (1H, m), 5.35 (1H, m), 6.03 (1H, m), 6.55 (1H, s), 7.60 (2H, dd, J = 2.2, 8.8), 7.89-7.94 (4H, m), 8.49 (1H, s)

#### 実施例 60

5-(1-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)-1-ピペリジニル)-3-エチル-1,3-チアゾール-2(3H)-イミン



実施例59c) で得た (2Z)-5-(1-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)-1-ピペラジニル)-3-エチル-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデンカルバミン酸アリル (0.50 g) から実施例58) と同様にして、題記化合物 (0.33 g) を得た。

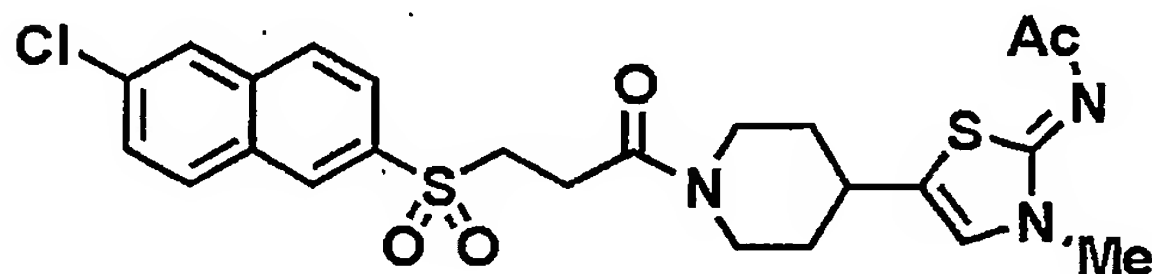
25 NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.29 (3H, t, J = 7.2), 1.24-1.44 (2H, m), 1.80-1.96 (4H, m), 2.50-2.65 (2H, m), 2.78-2.93 (2H, m), 3.08 (1H, m), 3.48-3.62 (2H, m), 3.71 (2H, q, J = 7.2), 3.85 (1H, d, J = 13.6), 4.53 (1H, d, J = 13.6), 6.10



(1H, s), 7.59 (1H, dd, J = 1.9, 8.6), 7.88-7.97 (4H, m), 8.47 (1H, s).

### 実施例 6 1

N-((2Z)-5-(1-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)-1-ピペリ  
ジニル)-3-メチル-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン)アセトアミド

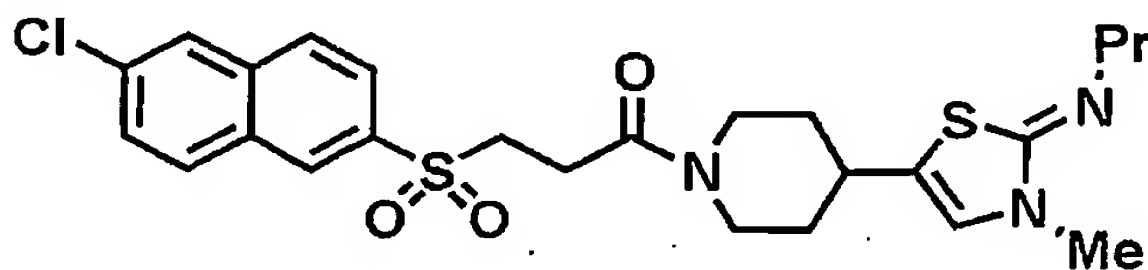


実施例58)で得た5-(1-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)-1-  
ピペラジニル)-3-メチル-1,3-チアゾール-2(3H)-イミン(0.20 g)のジクロロメタ  
ン溶液(5 mL)にトリエチルアミン(0.5 mL)と無水酢酸(0.5 mL)を加え、2時間かき  
混ぜた。反応液に氷片を加え15分かき混ぜた後、反応液をクロロホルムと飽和重  
曹水で希釈した。有機層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去  
し、残留物をシリカゲルカラムで精製して題記化合物(0.22 g)を白色固体として  
得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.40-1.59 (2H, m), 1.93-2.06 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.64  
(1H, t, J = 12.9), 2.81 (1H, m), 2.89 (2H, m), 3.13 (1H, t, J = 12.9), 3.56  
(2H, m), 3.67 (3H, s), 3.90 (1H, d, J = 12.3), 4.56 (1H, d, J = 12.3), 6.55  
(1H, s), 7.58 (1H, dd, J = 1.8, 8.7), 7.88-7.95 (4H, m), 8.47 (1H, s).

### 実施例 6 2

N-((2Z)-5-(1-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)-1-ピペリ  
ジニル)-3-メチル-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン)-N-プロピルアミン



62a) 4-(2-(プロピルアミノ)-1,3-チアゾール-5-イル)ピペリジン-1-カルボン酸  
tert-ブチル

4-(1-ブロモ-2-オキソエチル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(6.45 g)と

N-プロピルチオ尿素(2.0 g)から実施例46a)と同様にして、題記化合物(1.24 g)を淡黄色固体として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.98 (3H, t, J = 7.2), 1.47 (9H, s), 1.50-1.72 (4H, m), 1.92 (2H, m), 2.80 (3H, m), 3.20 (2H, t, J = 7.2), 4.15 (2H, d, J = 14.2), 5.23 (1H, s), 6.78 (1H, s).

62b) 5-(1-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)-1-ピペリジニル)-N-プロピル-1,3-チアゾール-2-アミン

実施例62a)で得た化合物(1.27 g)と3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパン酸(1.12 g)から実施例46b)と同様にして、題記化合物(1.74 g)を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.37-1.60 (2H, m), 1.91-2.04 (2H, m), 2.63 (1H, t, J = 12.9), 2.83-2.91 (3H, m), 3.11 (1H, t, J = 12.9), 3.53-3.60 (2H, m), 3.87 (1H, d, J = 14.1), 4.51 (1H, d, J = 14.1), 4.80 (2H, s), 6.74 (1H, s), 7.57 (1H, dd, J = 1.8, 8.2), 7.88-7.95 (4H, m), 8.47 (1H, s).

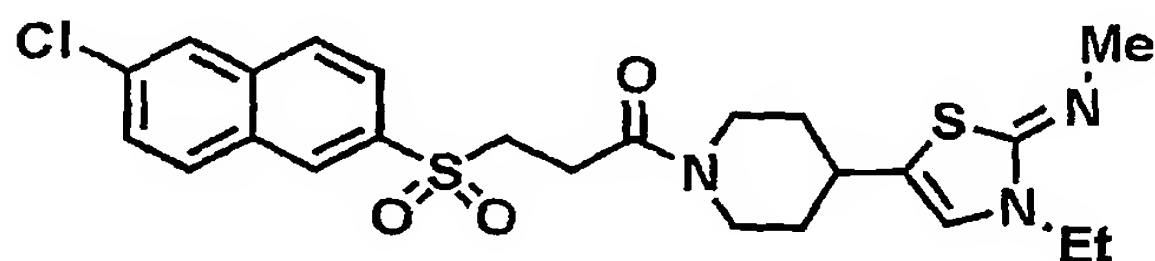
62c) N-((2Z)-5-(1-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)-1-ピペリジニル)-3-メチル-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン)-N-プロピルアミン

実施例62b)で得た化合物(0.50 g)とヨウ化メチル(0.61 mL)から実施例57b)と同様にして、題記化合物(0.28 g)を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.97 (3H, t, J = 7.2), 1.35-1.50 (2H, m), 1.63-1.73 (2H, m), 1.84-1.96 (2H, m), 2.57-2.65 (2H, m), 2.88 (2H, dd, J = 6.6, 9.9), 3.01 (2H, t, J = 7.2), 3.09 (1H, t, J = 12.3), 3.22 (3H, s), 3.53-3.59 (1H, m), 3.86 (1H, d, J = 12.9), 4.51 (1H, d, J = 12.9), 6.11 (1H, s), 7.58 (1H, dd, J = 1.8, 8.1), 7.88-7.95 (4H, m), 8.46 (1H, s).

### 実施例 6 3

N-((2Z)-5-(1-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)-1-ピペリジニル)-3-エチル-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン)-N-メチルアミン



63a) 4-(2-(メチルアミノ)-1,3-チアゾール-5-イル)ピペリジン-1-カルボン酸  
tert-ブチル

4-(1-ブロモ-2-オキソエチル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(6.45 g)と  
N-メチルチオ尿素(1.53 g)から実施例46a)と同様にして、題記化合物(1.74 g)を  
5 淡黄色固体として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.47 (9H, s), 1.57 (2H, m), 1.92 (2H, dd, J = 14.9), 2.80  
(3H, m), 2.95 (3H, s), 4.15 (2H, d, J = 13.6), 5.23 (1H, s), 6.80 (1H, s).

63b) 5-(1-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)-1-ピペリジニ  
ル)-N-メチル-1,3-チアゾール-2-アミン

10 実施例63a)で得た化合物(1.74 g)と3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロ  
パン酸(1.66 g)から実施例46b)と同様にして、題記化合物(2.36 g)を淡黄色固体  
として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.37-1.61 (2H, m), 1.91-2.04 (2H, m), 2.63 (1H, t, J = 13.2),  
2.83-2.92 (3H, m), 2.95 (3H, s), 3.12 (1H, t, J = 13.2), 3.52-3.60 (2H,  
15 m), 3.85 (1H, d, J = 13.5), 4.53 (1H, d, J = 13.5), 4.94 (1H, s), 6.78 (1H,  
s), 7.58 (1H, dd, J = 1.8, 7.8), 7.88-7.95 (4H, m), 8.47 (1H, s).

63c) N-((2Z)-5-(1-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)-1-ピ  
ペリジニル)-3-エチル-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン)-N-メチルアミン

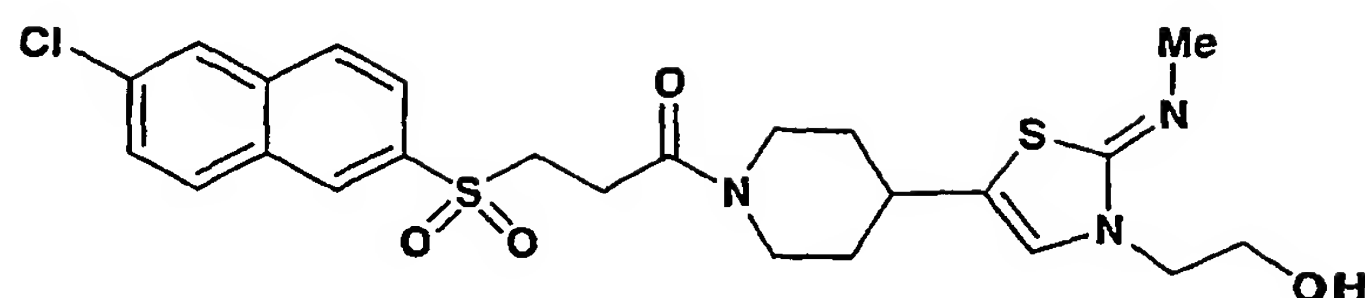
20 実施例63b)で得た化合物(0.50 g)とヨウ化エチル(0.21 mL)から実施例57b)と同様  
にして、題記化合物(0.29 g)を淡黄色固体として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.25 (3H, t, J = 7.2), 1.35-1.53 (2H, m), 1.84-1.99 (2H,  
m), 2.56-2.67 (2H, m), 2.88 (2H, t, J = 7.0), 2.97 (3H, s), 3.10 (1H, m),  
3.48 (2H, t, J = 7.0), 3.68 (2H, q, J = 7.2), 3.88 (1H, d, J = 13.2), 4.52  
(1H, d, J = 13.2), 6.20 (1H, s), 7.59 (1H, dd, J = 2.2, 9.2), 7.88-7.97  
25 (4H, m), 8.48 (1H, s).

#### 実施例 6 4

2-((2Z)-5-(1-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)-1-ピペリ  
ジニル)-2-(メチルイミノ)-1,3-チアゾール-3(2H)-イル)エタノール

128

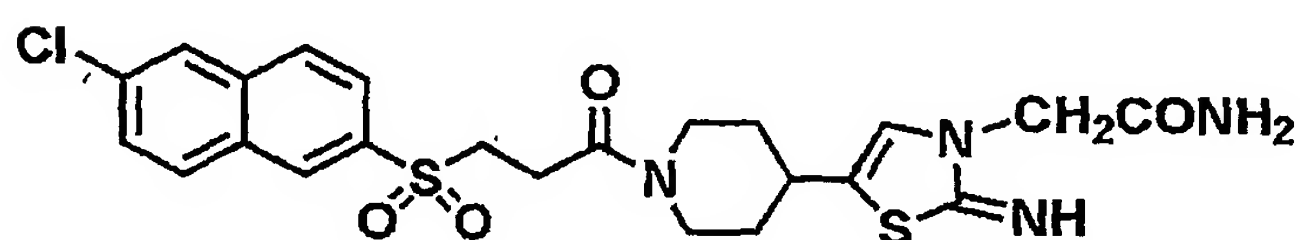


実施例63b)で得た5-(1-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)-1-ピペリジニル)-N-メチル-1,3-チアゾール-2-アミン(0.60 g)と2-ヨードエタノール(0.20 mL)から実施例57b)と同様にして、題記化合物(0.36 g)を淡黄色固体として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.36-1.51 (2H, m), 1.85-1.98 (2H, m), 2.56-2.68 (2H, m), 2.86-2.89 (2H, m), 2.92 (3H, s), 3.10 (1H, m), 3.53-3.59 (2H, m), 3.81-3.91 (5H, m), 4.54 (1H, d, J = 14.8), 6.16 (1H, s), 7.58 (1H, dd, J = 1.8, 7.8), 7.88-7.95 (4H, m), 8.47 (1H, s).

#### 実施例 6 5

2-(5-(1-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)-1-ピペリジニル)-1,3-チアゾール-2-イル)アセトアミド



65a) 5-(1-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)-1-ピペリジニル)-1,3-チアゾール-2-アミン

実施例57a)で得た4-(2-アミノ-1,3-チアゾール-5-イル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル(1.83 g)と3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパン酸(1.93 g)から実施例46b)と同様にして、題記化合物(0.86 g)を淡黄色固体として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.37-1.60 (2H, m), 1.91-2.04 (2H, m), 2.63 (1H, t, J = 12.9), 2.83-2.91 (3H, m), 3.11 (1H, t, J = 12.9), 3.53-3.60 (2H, m), 3.87 (1H, d, J = 14.1), 4.51 (1H, d, J = 14.1), 4.80 (2H, s), 6.74 (1H, s), 7.57 (1H, dd, J = 1.8, 8.2), 7.88-7.95 (4H, m), 8.47 (1H, s).

65b) 2-(5-(1-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)-1-ピペリ

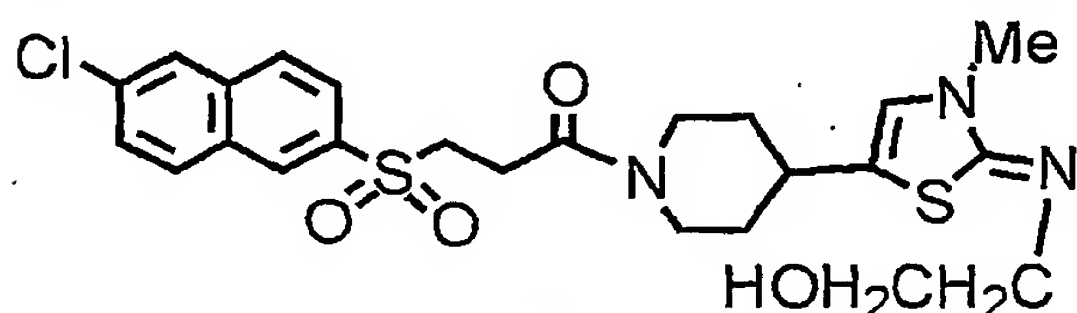
ジニル)-2-イミノ-1,3-チアゾール-3(2H)-イル)アセトアミド

実施例65a)で得た化合物(0.50 g)とヨードアセトアミド(0.24 g)から実施例57b)と同様にして、題記化合物(0.24 g)を淡黄色固体として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.32-1.51 (2H, m), 1.82-1.95 (2H, m), 2.54-2.63 (2H, m),  
 2.85-2.90 (2H, m), 3.08 (1H, t, J = 11.7), 3.52-3.58 (2H, m), 3.87 (1H,  
 d, J = 13.8), 4.27 (2H, s), 4.53 (1H, d, J = 13.8), 5.35 (1H, s), 6.18 (1H,  
 s), 7.25 (1H, s), 7.58 (1H, dd, J = 1.8, 8.8), 7.88-7.95 (4H, m), 8.47 (1H,  
 s).

# 実施例 6 6

2-(((2Z)-5-(1-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)-1-ピペリジニル)-3-メチル-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン)アミノ)エタノール



66a) N-(2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エチル)チオ尿素

2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エタンアミン(WO 0007985: 24.4 g)のTHF溶液(300 mL)にイソチオシアン酸ベンゾイル(22.7 g)を加え、2時間かき混ぜた。反応液を濃縮し、残留物をメタノール(150 mL)に溶解した。この溶液へ炭酸カリウム(5.0 g)と水(50 mL)を加え、2時間かき混ぜた。不溶物をろ去し、ろ液を濃縮した。残留物を酢酸エチルに溶解し、1N塩酸、飽和重曹水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して、題記化合物(27.7 g)を無色油状物として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.02 (6H, s), 0.83 (9H, s), 1.74 (1H, s), 3.28 (2H, br), 3.68-3.73 (2H, m), 6.05 (1H, br), 6.56 (1H, br), 6.98 (1H, br).

66b) 4-(2-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)-1,3-チアゾール-5-イル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

実施例66a)で得られた化合物(2.34 g)と4-(1-ブロモ-2-オキソエチル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(4.6 g)から実施例47a)と同様にして、題記化合物

(1.52 g)を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.46 (9H, s), 1.46-1.60 (2H, m), 1.90 (2H, d, J = 11.4), 2.74-2.83 (3H, m), 3.46 (2H, t, J = 5.4), 3.81 (2H, t, J = 5.4), 4.43 (1H, m), 6.75 (1H, s).

5 66c) 2-((5-(1-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)-1-ピペリジニル)-1,3-チアゾール-2-イル)アミノ)エタノール

実施例66b)で得た化合物(1.26 g)と3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパン酸(1.15 g)から実施例46b)と同様にして、題記化合物(1.37 g)を得た。

10 NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.31-1.62 (2H, m), 1.88-2.03 (2H, m), 2.62 (1H, t, J = 12.6), 2.80-2.93 (3H, m), 3.11 (1H, t, J = 12.6), 3.45 (2H, t, J = 5.4), 3.53-3.61 (2H, m), 3.81 (2H, t, J = 5.4), 3.84 (1H, d, J = 13.4), 4.51 (1H, d, J = 13.4), 5.55 (1H, br), 6.74 (1H, s), 7.58 (1H, dd, J = 2.0, 7.8), 7.88-7.96 (4H, m), 8.47 (1H, s).

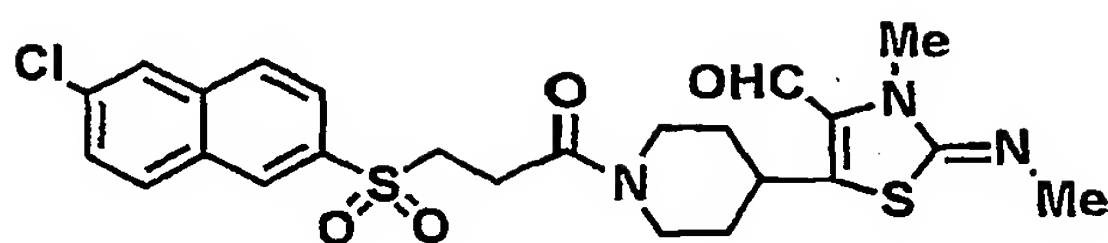
15 66d) 2-(((2Z)-5-(1-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)-1-ピペリジニル)-3-メチル-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン)アミノ)エタノール  
実施例66c)で得た化合物(1.0 g)とヨウ化メチル(0.25 mL)から実施例57b)と同様にして、題記化合物(0.75 g)を得た。

20 NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.35-1.51 (2H, m), 1.82-1.98 (2H, m), 2.55-2.69 (2H, m), 2.88 (2H, dd, J = 6.3, 9.7), 3.09 (1H, m), 3.15 (2H, t, J = 5.3), 3.25 (3H, s), 3.51-3.64 (2H, m), 3.82 (2H, t, J = 5.3), 3.86 (1H, d, J = 13.8), 4.53 (1H, d, J = 13.8), 6.18 (1H, s), 7.59 (1H, dd, J = 2.0, 8.8), 7.89-7.98 (4H, m), 8.48 (1H, s).

#### 実施例 6 7

25 (2Z)-5-(1-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)-1-ピペリジニル)-3-メチル-2-(メチルイミノ)-2,3-ジヒドロ-1,3-チアゾール-4-カルバルデヒド





67a) 4-((2Z)-4-ホルミル-3-メチル-2-(メチルイミノ)-2,3-ジヒドロ-1,3-チアゾール-5-イル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

実施例46a)で得られた4-((2Z)-3-メチル-2-(メチルイミノ)-2,3-ジヒドロ-1,3-チアゾール-5-イル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル(5.0 g)のTHF溶液(75 mL)にn-ブチルリチウム(24 mL, 1.6 Mヘキサン溶液)を-78℃で加えた。反応液を15分間かき混ぜた後、DMF(5 mL)を加え、さらに30分かき混ぜた。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、酢酸エチルと飽和重曹水の混合液に注ぎ込んだ。有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムで精製して題記化合物(3.45 g)を黄色固体として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.48 (9H, s), 1.55-1.76 (2H, m), 1.84 (2H, d, J = 11.7), 2.78 (2H, m), 3.04 (3H, s), 3.43 (1H, m), 3.57 (3H, s), 4.25 (2H, br), 9.77 (1H, s).

67b) (2Z)-5-(1-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)-1-ピペリジニル)-3-メチル-2-(メチルイミノ)-2,3-ジヒドロ-1,3-チアゾール-4-カルバルデヒド

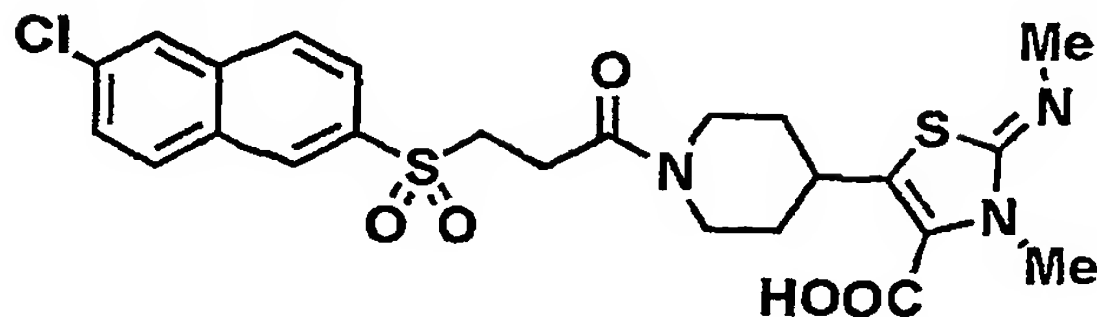
実施例67a)で得た化合物(1.07 g)と3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパン酸から実施例46b)と同様にして、題記化合物(1.89 g)を淡黄色固体として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.55-1.73 (2H, m), 1.86-1.97 (2H, m), 2.61 (1H, m), 2.88-2.96 (2H, m), 3.03 (3H, s), 3.16 (1H, m), 3.48-3.59 (3H, m), 3.55 (3H, s), 3.97 (1H, d, J = 13.5), 4.67 (1H, d, J = 13.5), 7.59 (1H, dd, J = 1.8, 9.0), 7.89-7.96 (4H, m), 8.47 (1H, s), 9.76 (1H, s).

## 実施例 6 8

(2Z)-5-(1-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)-1-ピペリジニル)-3-メチル-2-(メチルイミノ)-2,3-ジヒドロ-1,3-チアゾール-4-カルバルデヒド

ル)-3-メチル-2-(メチルイミノ)-2,3-ジヒドロ-1,3-チアゾール-4-カルボン酸

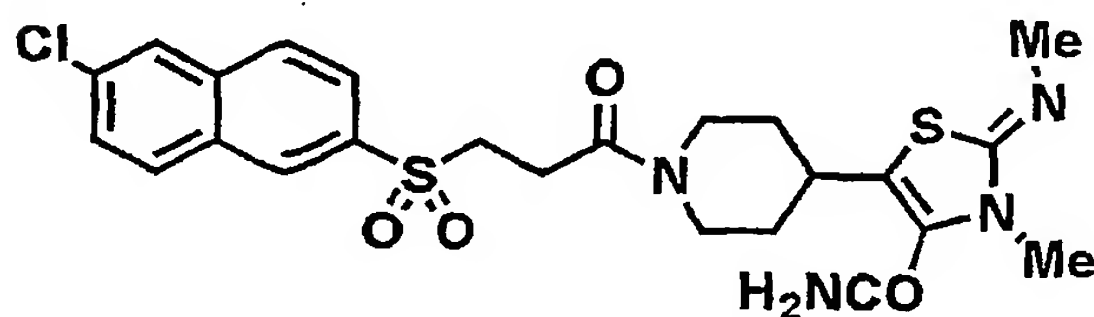


実施例67b)で得た(2Z)-5-(1-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)-1-ピペリジニル)-3-メチル-2-(メチルイミノ)-2,3-ジヒドロ-1,3-チアゾール-4-カルバルデヒド(0.20 g)のtert-ブチルアルコール-水-2-メチル-2-ブテン  
 ン(40 mL, 5:4:1)溶液に亜塩素酸ナトリウム(0.21 g)とリン酸二水素ナトリウム(0.28 g)を加え、12時間かき混ぜた。反応液を濃縮し、残留物をクロロホルムと飽和食塩水に溶解した。クロロホルム層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して、題記化合物(0.19 g)を無色固体として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.38-1.69 (2H, m), 1.96-2.14 (2H, m), 2.60 (1H, m), 2.83-3.01 (3H, m), 3.19 (3H, s), 3.21 (1H, m), 3.53-3.61 (2H, m), 3.88 (3H, s), 3.96 (1H, s), 4.64 (1H, d, J = 10.4), 7.60 (1H, dd, J = 1.8, 9.2), 7.92-7.98 (4H, m), 8.48 (1H, s).

#### 実施例 69

(2Z)-5-(1-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)-1-ピペリジニル)-3-メチル-2-(メチルイミノ)-2,3-ジヒドロ-1,3-チアゾール-4-カルボキサミド



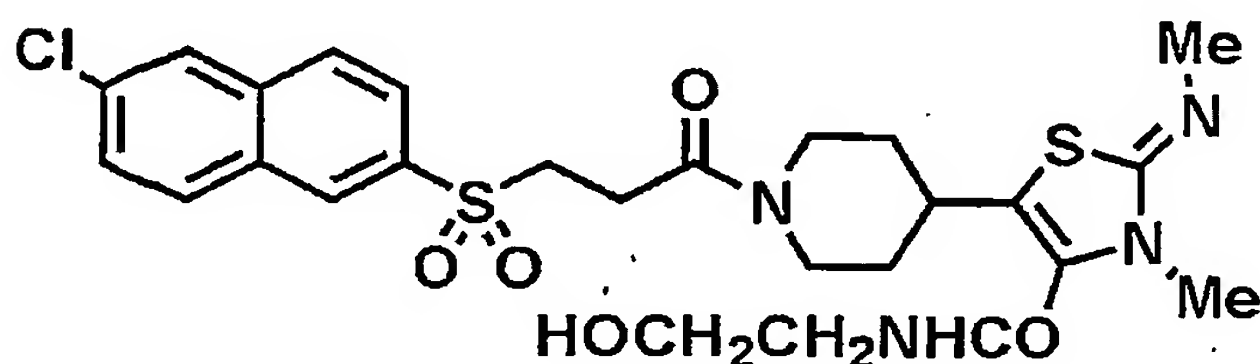
実施例68)で得た(2Z)-5-(1-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)-1-ピペリジニル)-3-メチル-2-(メチルイミノ)-2,3-ジヒドロ-1,3-チアゾール-4-カルボン酸(0.21 g)のジクロロメタン溶液(20 mL)にWSC(0.11 g)とHOBt-NH<sub>3</sub>複合体(0.09 g)を加え、12時間かき混ぜた。反応液をクロロホルムで希釈し、飽和重曹水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムで精製して題記化合物を(0.07 g)無色固体として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.46-1.59 (2H, m), 1.77-1.91 (2H, m), 2.55 (1H, m), 2.86-2.91 (2H, m), 2.99 (3H, s), 3.08 (1H, m), 3.18 (1H, m), 3.29 (3H, s), 3.53-3.58 (2H, m), 3.89 (1H, d,  $J = 14.1$ ), 4.59 (1H, d,  $J = 14.1$ ), 5.78 (2H, br), 7.58 (1H, dd,  $J = 1.8, 8.7$ ), 7.88-7.96 (4H, m), 8.47 (1H, s).

5

### 実施例 7 0

(2Z)-5-(1-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)-1-ピペリジニル)-N-(2-ヒドロキシエチル)-3-メチル-2-(メチルイミノ)-2,3-ジヒドロ-1,3-チアゾール-4-カルボキサミド



10

実施例68)で得た(2Z)-5-(1-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)-1-ピペリジニル)-3-メチル-2-(メチルイミノ)-2,3-ジヒドロ-1,3-チアゾール-4-カルボン酸(0.20 g)、WSC(0.11 g)、HOBt(0.09 g)および2-アミノエタノール(0.05 mL)から実施例69)と同様にして、題記化合物(0.08 g)を得た。

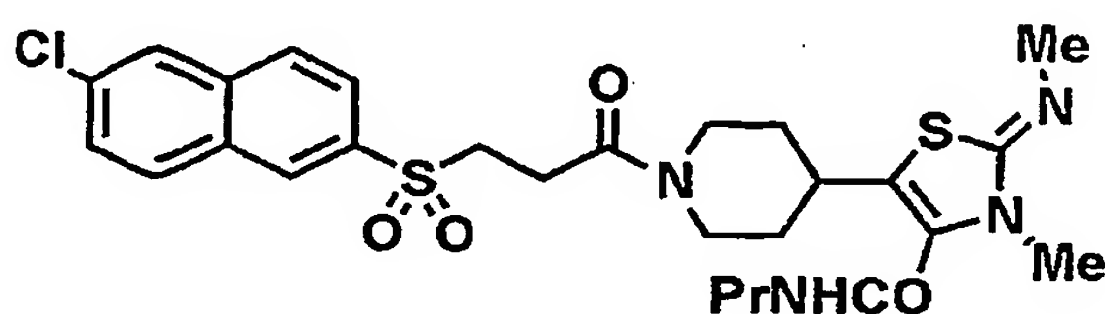
15

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.47-1.90 (4H, m), 2.53 (1H, m), 2.85-2.90 (2H, m), 2.98 (3H, s), 3.02-3.18 (2H, m), 3.25 (3H, s), 3.53-3.62 (4H, m), 3.81 (2H, t,  $J = 5.1$ ), 3.87 (1H, d,  $J = 14.1$ ), 4.59 (1H, d,  $J = 14.1$ ), 6.27 (1H, br), 7.59 (1H, dd,  $J = 1.8, 8.7$ ), 7.89-7.97 (4H, m), 8.48 (1H, s).

20

### 実施例 7 1

(2Z)-5-(1-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)-1-ピペリジニル)-3-メチル-2-(メチルイミノ)-N-プロピル-2,3-ジヒドロ-1,3-チアゾール-4-カルボキサミド



実施例68) で得た (2Z)-5-(1-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)-1-ピペリジニル)-3-メチル-2-(メチルイミノ)-2,3-ジヒドロ-1,3-チアゾール-4-カルボン酸 (0.20 g)、WSC (0.11 g)、HOBt (0.09 g) およびプロピルアミン (0.05 mL) から実施例69) と同様にして、題記化合物 (0.05 g) を得た。

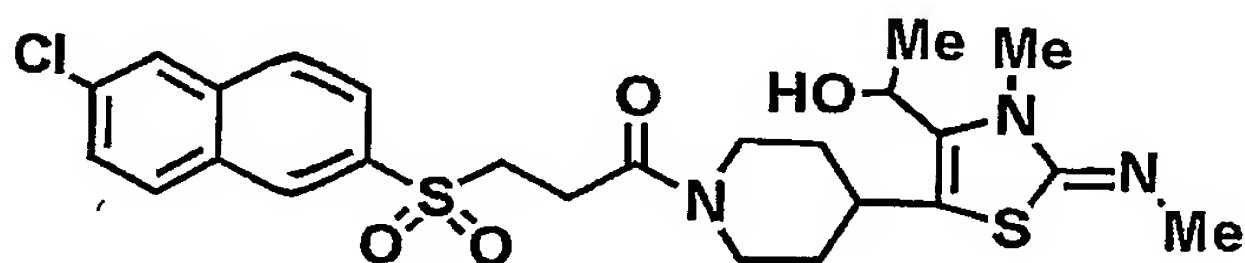
5 NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.99 (3H, t, J = 6.9), 1.40-1.86 (4H, m), 2.52 (1H, m), 2.85-2.90 (2H, m), 2.98 (3H, s), 2.98-3.20 (3H, m), 3.23 (3H, s), 3.36 (2H, q, J = 6.9), 3.55-3.60 (2H, m), 3.87 (1H, d, J = 14.1), 4.60 (1H, d, J = 14.1), 5.78 (1H, br), 7.60 (1H, dd, J = 1.8, 7.8), 7.80-7.97 (4H, m), 8.48 (1H, s).

10

## 実施例 7 2

1-((2Z)-5-(1-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)-1-ピペリジニル)-3-メチル-2-(メチルイミノ)-2,3-ジヒドロ-1,3-チアゾール-4-イル)エタノール

15



72a) 4-((2Z)-4-(1-ヒドロキシエチル)-3-メチル-2-(メチルイミノ)-2,3-ジヒドロ-1,3-チアゾール-5-イル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

20 実施例46a) で得られた4-((2Z)-3-メチル-2-(メチルイミノ)-2,3-ジヒドロ-1,3-チアゾール-5-イル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (1.0 g) とアセトアルデヒド (0.36 mL) から実施例67a) と同様にして、題記化合物 (0.38 g) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.39-1.83 (4H, m), 1.47 (9H, s), 1.51 (2H, d, J = 6.6), 2.73 (2H, m), 2.95 (1H, m), 2.97 (3H, s), 3.41 (3H, s), 4.17 (2H, m), 5.03 (1H, q, J = 6.6).

25

72b) 1-((2Z)-5-(1-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)-1-ピペリジニル)-3-メチル-2-(メチルイミノ)-2,3-ジヒドロ-1,3-チアゾール-4-イル)エタノール

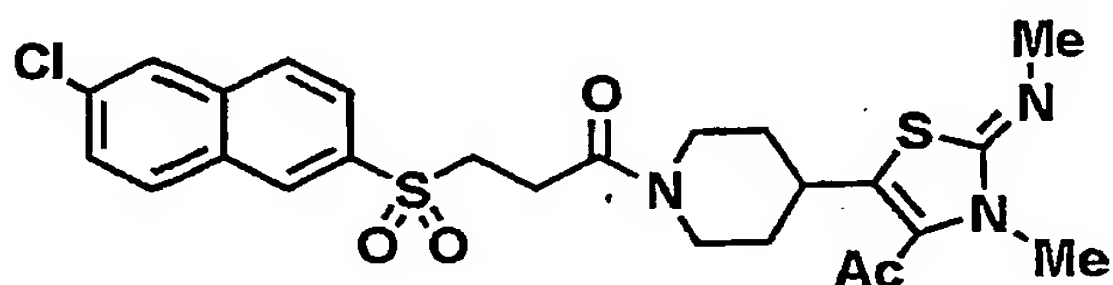
実施例72a) で得た化合物 (0.38 g) と3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロ

パン酸 (0.32 g) から実施例46b) と同様にして、題記化合物 (0.37 g) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.38-1.69 (2H, m), 1.96-2.14 (2H, m), 2.60 (1H, m), 2.83-3.01 (3H, m), 3.19 (3H, s), 3.21 (1H, m), 3.39 (3H, s), 3.53-3.61 (2H, m), 3.88 (3H, s), 3.96 (1H, s), 4.64 (1H, d, J = 10.4), 7.60 (1H, dd, J = 1.8, 9.2), 7.92-7.98 (4H, m), 8.48 (1H, s).

### 実施例 7 3

1-((2Z)-5-(1-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)-1-ピペリジニル)-3-メチル-2-(メチルイミノ)-2,3-ジヒドロ-1,3-チアゾール-4-イル)エタノール

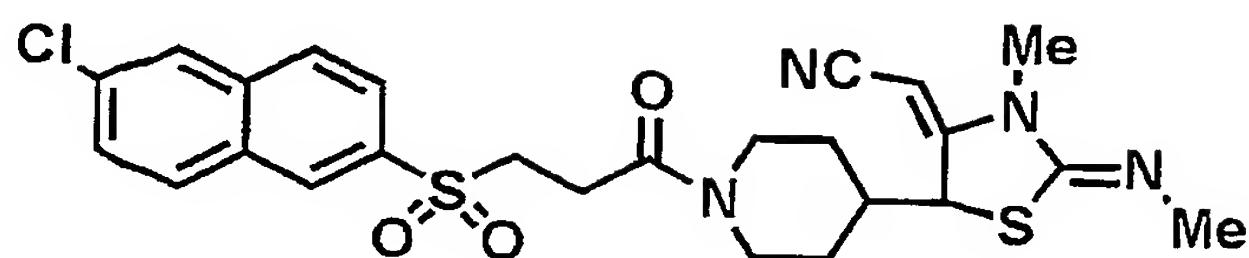


実施例72b) で得た1-((2Z)-5-(1-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)-1-ピペリジニル)-3-メチル-2-(メチルイミノ)-2,3-ジヒドロ-1,3-チアゾール-4-イル)エタノール (0.20 g) のジクロロメタン溶液 (4 mL) にDess-Martin 試薬 (0.19 g) を加え、2時間かき混ぜた。反応液をクロロホルムで希釈し、飽和重曹水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムで精製して題記化合物を無色固体 (0.10 g) として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.39-1.52 (2H, m), 1.83-1.96 (2H, m), 2.45 (3H, s), 2.56 (1H, m), 2.81-2.95 (2H, m), 3.02 (3H, s), 3.09-3.21 (2H, m), 3.33 (3H, s), 3.50-3.65 (2H, m), 3.90 (1H, d, J = 12.8), 4.59 (1H, d, J = 12.8), 7.60 (1H, dd, J = 2.0, 8.8), 7.89-7.98 (4H, m), 8.48 (1H, s).

### 実施例 7 4

(2E)-((2Z)-5-(1-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)-1-ピペリジニル)-3-メチル-2-(メチルイミノ)-1,3-チアゾリジン-4-イリデン)アセトニトリル



74a) 4-((2Z, 4E)-4-(シアノメチレン)-3-メチル-2-(メチルイミノ)-1,3-チアゾリジン-5-イル) ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

カリウムtert-ブトキシド(1.4 g)のDME溶液(40 mL)にイソシアン酸(p-トリルスルホニル)メチル(1.3 g)を-78℃で加え、15分かき混ぜた。反応液に実施例20a)で得た化合物(2.0 g)のDME溶液(20 mL)を加え、反応混合物を室温に昇温し、1時間かき混ぜた。反応液にメタノール(15 mL)を加え、80℃でさらに1時間かき混ぜた。反応液を濃縮し、残留物をクロロホルムに溶解した。クロロホルム溶液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムで精製して題記化合物(0.85 g)を淡黄色固体として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.18-1.69 (4H, m), 1.45 (9H, s), 2.48 (1H, m), 2.63-2.79 (2H, m), 3.11 (3H, s), 3.14 (3H, s), 4.08-4.20 (2H, m), 4.39 (1H, d, J = 0.9), 4.56 (1H, d, J = 3.6).

74b) (2E)-((2Z)-5-(1-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)-1-ピペリジニル)-3-メチル-2-(メチルイミノ)-1,3-チアゾリジン-4-イリデン)アセトニトリル

実施例74a)で得た化合物(0.55 g)と3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパン酸から実施例46b)と同様にして、題記化合物(0.74 g)を得た。

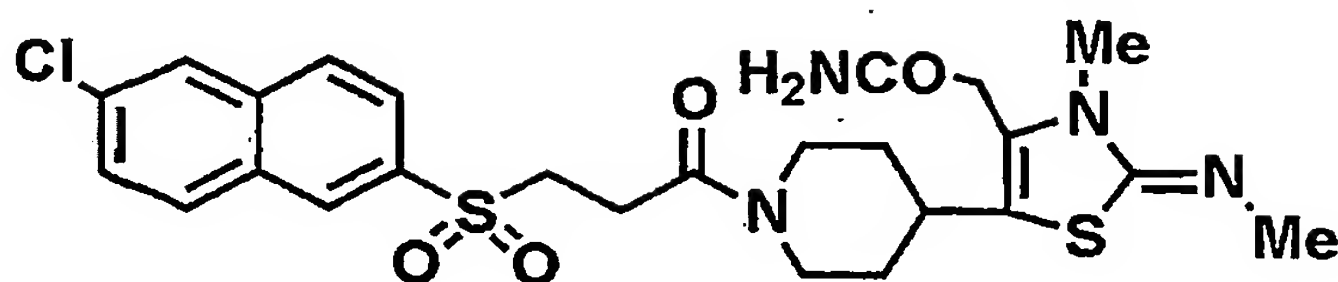
NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.26-1.43 (3H, m), 1.76 (1H, m), 2.47-2.62 (2H, m), 2.83-2.90 (2H, m), 3.04-3.15 (7H, m), 3.51-3.56 (2H, m), 3.87 (1H, m), 4.41 (1H, d, J = 2.1), 4.60 (1H, m), 4.67 (1H, d, J = 3.3), 7.59 (1H, dd, J = 1.8, 8.8), 7.88-7.96 (4H, m), 8.46 (1H, s).

#### 実施例 7 5

2-((2Z)-5-(1-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)-1-ピペリジニル)-3-メチル-2-(メチルイミノ)-2,3-ジヒドロ-1,3-チアゾール-4-イル)アセトアミド



137



75a) 4-((2Z)-4-カルバモイルメチル-3-メチル-2-(メチルイミノ)-2,3-ジヒドロ-1,3-チアゾール-5-イル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

実施例74a)で得た4-((2Z, 4E)-4-(シアノメチレン)-3-メチル-2-(メチルイミノ)-1,3-チアゾリジン-5-イル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル(0.30 g)の DMSO溶液(6.0 mL)に0℃で炭酸カリウム(0.1 g)と30%過酸化水素水溶液(1 mL)を加え、30分かき混ぜた。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残留物をヘキサンで結晶化し、題記化合物(0.32 g)を無色固体として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.47 (9H, s), 1.56-1.71 (4H, m), 2.70-2.79 (3H, m), 2.99 (3H, s), 3.23 (3H, s), 3.44 (2H, s), 4.19 (2H, br), 5.67 (2H, d, J = 19.5).

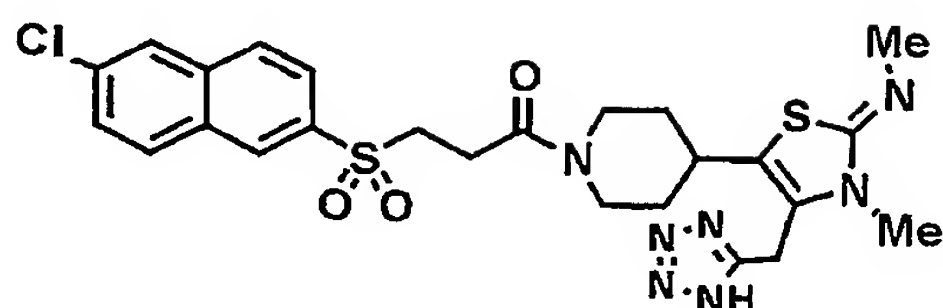
75b) 2-((2Z)-5-(1-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)-1-ピペリジニル)-3-メチル-2-(メチルイミノ)-2,3-ジヒドロ-1,3-チアゾール-4-イル)アセトアミド

実施例75a)で得た化合物(0.32 g)と3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパン酸から実施例46b)と同様にして、題記化合物(0.43 g)を無色固体として得た。

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.06-1.19 (1H, m), 1.32-1.46 (1H, m), 1.57-1.72 (2H, m), 2.44-2.54 (3H, m), 2.63-2.77 (2H, m), 2.82 (3H, s), 2.99 (2H, t, J = 11.7), 3.10 (3H, s), 3.60-3.66 (2H, m), 3.82 (1H, d, J = 12.6), 4.27 (1H, d, J = 12.), 7.09 (1H, s), 7.54 (1H, s), 7.72 (1H, dd, J = 2.1, 8.7), 7.98 (1H, dd, J = 2.1, 8.7), 8.17 (1H, d, J = 9.0), 8.24-8.31 (2H, m), 8.63 (1H, s).

#### 実施例 7 6

N-((2Z)-5-(1-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)-1-ピペリジニル)-3-メチル-4-(1H-テトラゾール-5-イルメチル)-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン)-N-メチルアミン

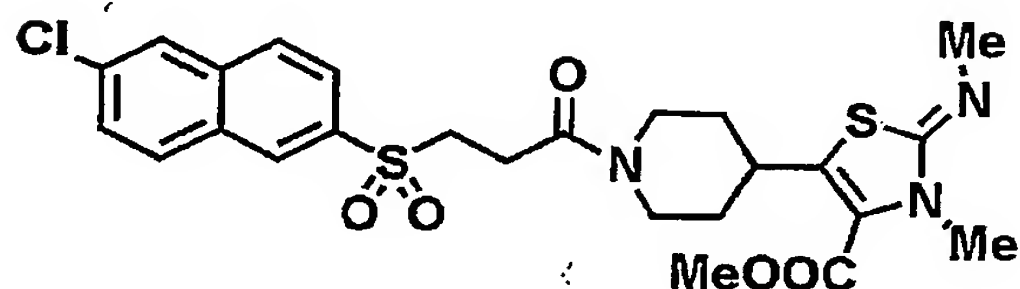


実施例74b)で得た化合物(0.3 g)のトルエン溶液(10 mL)にアジ化トリメチルスズ  
(0.35 g)を加え、24時間過熱還流した。反応液にメタノール(2 mL)を加え、1時間  
かき混ぜた。反応液を濃縮し、残留物をシリカゲルカラムで精製して題記化合物  
(0.14 g)を無色固体として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.45-1.54 (2H, m), 1.97-2.12 (2H, m), 2.64 (1H, m), 2.84-2.93  
(3H, m), 3.17 (3H, s), 3.31 (1H, m), 3.55-3.60 (3H, m), 3.67 (3H, s), 3.94  
(1H, d, J = 12.3), 4.21 (1H, d, J = 4.5), 4.68 (1H, d, J = 12.3), 7.60 (1H,  
dd, J = 1.8, 8.7), 7.89-7.98 (4H, m), 8.45 (1H, s).

#### 実施例 7 7

(2Z)-5-(1-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)-1-ピペリジニ  
ル)-3-メチル-2-(メチルイミノ)-2,3-ジヒドロ-1,3-チアゾール-4-カルボン酸メ  
チル



77a) 4-((2Z)-4-(メトキシカルボニル)-3-メチル-2-(メチルイミノ)-2,3-ジヒド  
ロ-1,3-チアゾール-5-イル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

実施例46a)で得られた4-((2Z)-3-メチル-2-(メチルイミノ)-2,3-ジヒドロ-1,3-  
チアゾール-5-イル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル(0.50 g)とクロロ炭  
酸メチル(0.25 mL)から実施例67a)と同様にして、題記化合物(0.24 g)を淡黄色粘  
性油状物として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.40-1.84 (4H, m), 1.47 (9H, s), 2.75 (2H, t, J = 12.2),  
3.00 (3H, s), 3.39 (3H, s), 3.39 (1H, m), 3.89 (3H, s), 4.17 (2H, m).

77b) (2Z)-5-(1-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)-1-ピペ  
リジニル)-3-メチル-2-(メチルイミノ)-2,3-ジヒドロ-1,3-チアゾール-4-カルボ

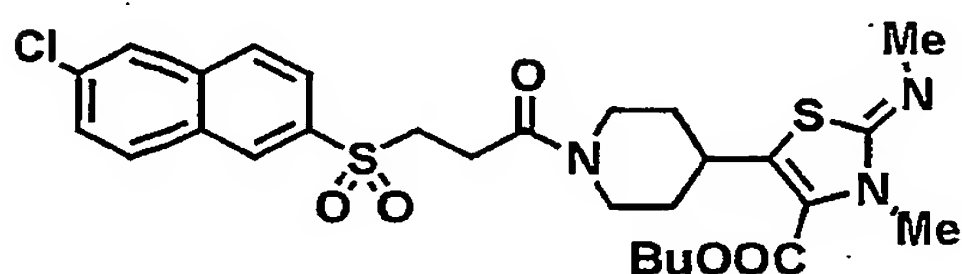
ン酸メチル

実施例77a)で得られた化合物(0.24 g)と3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパン酸から実施例46b)と同様にして、題記化合物(0.26 g)を無色固体として得た。

5 NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.43-1.56 (2H, m), 1.82-1.94 (2H, m), 2.51-2.59 (1H, m), 2.87-2.92 (2H, m), 3.00 (3H, s), 3.10 (1H, m), 3.39 (3H, s), 3.47 (1H, m), 3.53-3.59 (2H, m), 3.90 (3H, s), 3.91 (1H, d, J = 13.5), 4.62 (1H, d, J = 13.5), 7.60 (1H, dd, J = 2.1, 8.7), 7.90-7.97 (4H, m), 8.49 (1H, s).

# 10 実施例 7.8

(2Z)-5-(1-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)-1-ピペリジニル)-3-メチル-2-(メチルイミノ)-2,3-ジヒドロ-1,3-チアゾール-4-カルボン酸ブチル



15 78a) 4-((2Z)-4-(ブトキシカルボニル)-3-メチル-2-(メチルイミノ)-2,3-ジヒドロ-1,3-チアゾール-5-イル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

実施例46a)で得られた4-((2Z)-3-メチル-2-(メチルイミノ)-2,3-ジヒドロ-1,3-チアゾール-5-イル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル(0.80 g)とクロロ炭酸ブチル(0.67 mL)から実施例67a)と同様にして、題記化合物(0.91 g)を淡黄色固体として得た。

20 NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.96 (3H, t, J = 7.5), 1.26 (2H, t, J = 7.5), 1.47 (9H, s), 1.44-1.83 (6H, m), 2.73 (2H, t, J = 12.3), 3.00 (3H, s), 3.39 (3H, s), 3.37-3.41 (1H, m), 4.25-4.34 (2H, m), 4.29 (2H, t, J = 7.5).

25 78b) (2Z)-5-(1-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)-1-ピペリジニル)-3-メチル-2-(メチルイミノ)-2,3-ジヒドロ-1,3-チアゾール-4-カルボン酸ブチル

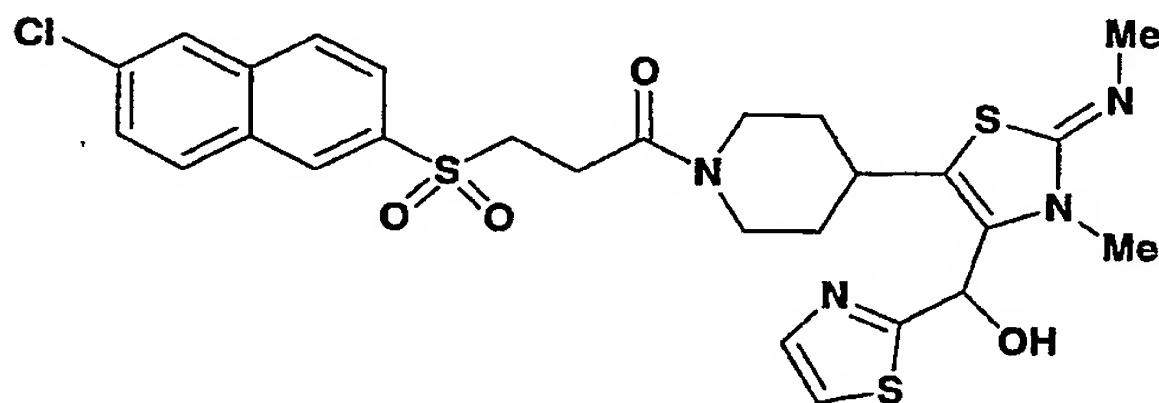
実施例78a)で得られた化合物(0.50 g)と3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)

プロパン酸から実施例46b)と同様にして、題記化合物(0.49 g)を淡黄色固体として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.98 (3H, t, J = 7.4), 1.38-1.70 (3H, m), 1.67-1.90 (4H, m), 2.53 (1H, m), 2.87-2.99 (2H, m), 3.00 (3H, s), 3.08 (1H, m), 3.39 (3H, s), 3.53-3.58 (3H, m), 3.92 (2H, d, J = 13.8), 4.27 (2H, t, J = 6.7), 4.63 (1H, d, J = 13.8), 7.60 (1H, dd, J = 2.1, 8.8), 7.89-7.98 (4H, m), 8.48 (1H, s).

### 実施例 7 9

((2Z)-5-(1-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)-1-ピペリジニル)-3-メチル-2-(メチルイミノ)-2,3-ジヒドロ-1,3-チアゾール-4-イル)(1,3-チアゾール-2-イル)メタノール



79a) 4-((2Z)-4-(ヒドロキシ(1,3-チアゾール-2-イル)メチル)-3-メチル-2-(メチルイミノ)-2,3-ジヒドロ-1,3-チアゾール-5-イル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

実施例46a)で得られた4-((2Z)-3-メチル-2-(メチルイミノ)-2,3-ジヒドロ-1,3-チアゾール-5-イル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル(0.47 g)とチアゾール-2-カルバルデヒド(0.26 g)から実施例67a)と同様にして、題記化合物(0.10 g)を淡黄色固体として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.47 (9H, s), 1.52-1.87 (4H, m), 2.70 (2H, br), 2.91 (1H, m), 2.96 (3H, s), 3.06 (3H, s), 4.21 (2H, s), 6.09 (1H, s), 7.38 (1H, d, J = 1.2), 7.78 (1H, d, J = 1.2).

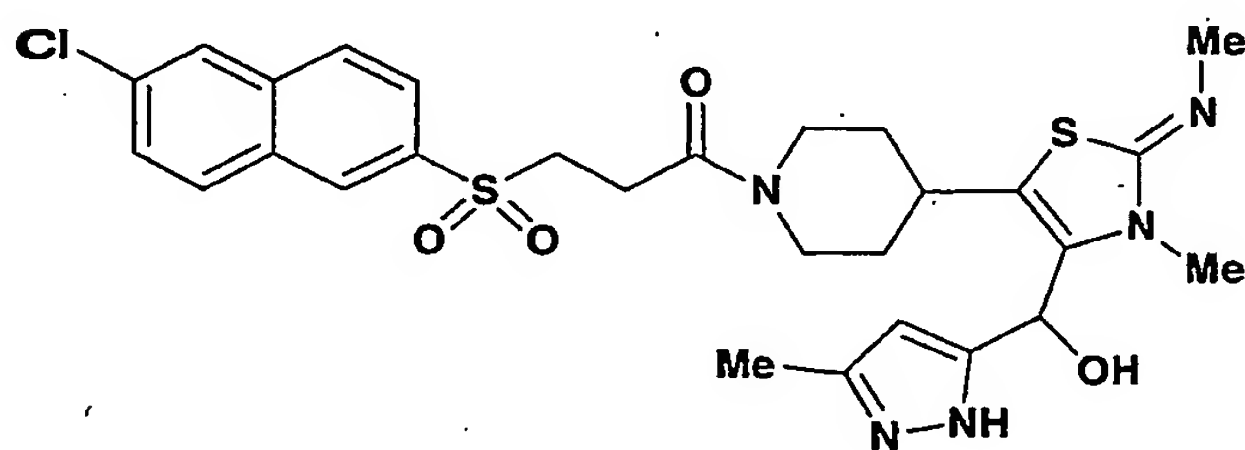
79b) ((2Z)-5-(1-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)-1-ピペリジニル)-3-メチル-2-(メチルイミノ)-2,3-ジヒドロ-1,3-チアゾール-4-イル)(1,3-チアゾール-2-イル)メタノール

実施例79a)で得た化合物(0.10 g)と3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパン酸から実施例46b)と同様にして、題記化合物(0.11 g)を淡黄色固体として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.51-1.91 (5H, m), 2.51 (1H, m), 2.83-2.96 (5H, m), 2.99-3.12 (5H, m), 3.50-3.60 (2H, m), 3.88 (1H, d, J = 13.5), 6.07 (1H, s), 7.39 (1H, d, J = 3.2), 7.59 (1H, dd, J = 1.9, 8.7), 7.75 (1H, d, J = 7.2), 7.88-7.98 (4H, m), 8.48 (1H, s).

### 実施例 80

((2Z)-5-(1-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)-1-ピペリジニル)-3-メチル-2-(メチルイミノ)-2,3-ジヒドロ-1,3-チアゾール-4-イル)(3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メタノール



80a) 5-メチル-1-トリチル-1H-ピラゾール-3-カルバルデヒド

5-メチル-1H-ピラゾール-3-カルバルデヒド(A. WernerらTetrahedron, 51, 4779 (1995): 1.1 g)のアセトニトリル溶液(20 mL)にトリエチルアミン(1.5 mL)とクロロトリフェニルメタン(3.1 g)を加え、12時間かき混ぜた。反応液を濃縮し、残留物をクロロホルムに溶解した。この溶液を飽和重曹水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムで精製して題記化合物(1.9 g)を無色固体として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.54 (3H, s), 6.66 (1H, s), 7.09-7.17 (6H, m), 7.25-7.34 (9H, m), 9.83 (1H, s).

80b) 4-((2Z)-4-(ヒドロキシ(5-メチル-1-トリチル-1H-ピラゾール-3-イル)メチル)-3-メチル-2-(メチルイミノ)-2,3-ジヒドロ-1,3-チアゾール-5-イル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

実施例80a)で得た化合物(0.53 g)と実施例46a)で得た4-((2Z)-3-メチル-2-(メチルイミノ)-2,3-ジヒドロ-1,3-チアゾール-5-イル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル(0.47 g)から実施例67a)と同様にして、題記化合物(0.36 g)を無色固体として得た。

5 NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.47 (9H, s), 1.57–1.80 (4H, m), 2.65–2.78 (2H, m), 2.98 (1H, m), 2.99 (3H, s), 3.28 (3H, s), 4.17 (2H, m), 5.80 (1H, s), 5.88 (1H, s), 7.01–7.14 (6H, m), 7.26–7.30 (9H, m).

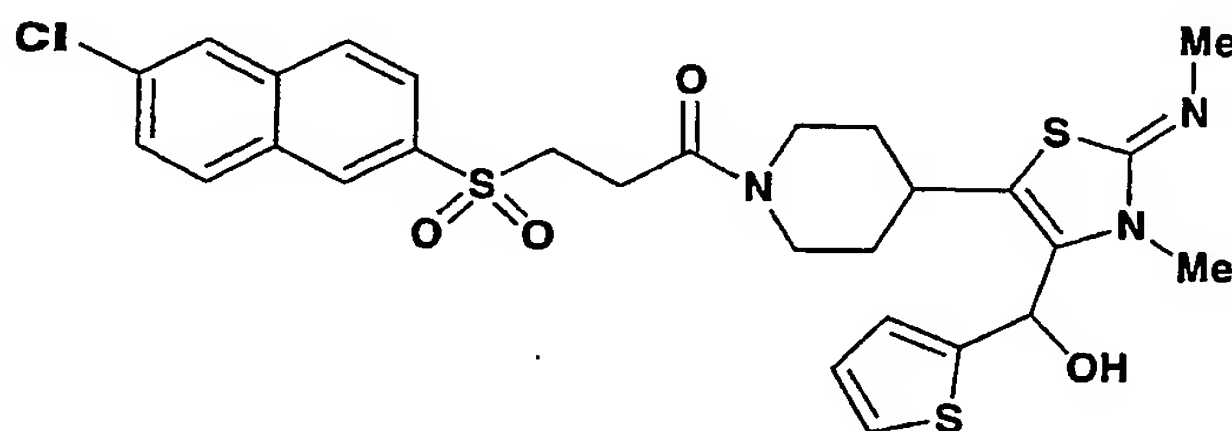
80c) ((2Z)-5-(1-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)-1-ピペリジニル)-3-メチル-2-(メチルイミノ)-2,3-ジヒドロ-1,3-チアゾール-4-イル)(3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メタノール

実施例80a)で得た化合物(0.36 g)と3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパン酸から実施例46b)と同様にして、題記化合物(0.07 g)を淡黄色固体として得た。

15 NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.49–1.89 (4H, m), 2.29 (3H, d, J = 3.8), 2.51 (1H, m),  
2.81–2.95 (2H, m), 2.96 (3H, s), 3.00–3.13 (5H, m), 3.49–3.62 (2H, m), 3.89  
(1H, m), 4.56 (1H, m), 5.79 (1H, J = 7.4), 5.94 (1H, s), 7.60 (1H, dd, J  
= 2.0, 8.8), 7.88–7.98 (4H, m), 8.48 (1H, s).

### 实施例 8 1

20 (2Z)-5-(1-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)-1-ピペリジニル)-3-メチル-2-(メチルイミノ)-2,3-ジヒドロ-1,3-チアゾール-4-イル)(2-チエニル)メタノール



81 a) 4-((2Z)-4-(ヒドロキシ(2-チエニル)メチル)-3-メチル-2-(メチルイミノ  
25 )-2,3-ジヒドロ-1,3-チアゾール-5-イル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル



実施例46a)で得られた4-((2Z)-3-メチル-2-(メチルイミノ)-2,3-ジヒドロ-1,3-チアゾール-5-イル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル(0.62 g)とチオフェン-2-カルバルデヒド(0.28 mL)から実施例67a)と同様にして、題記化合物(0.26 g)を無色固体として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.47 (9H, s), 1.50-1.85 (4H, m), 2.69 (2H, br), 2.93 (1H, m), 2.95 (3H, s), 3.11 (3H, s), 4.18 (2H, br), 6.12 (1H, s), 6.78 (1H, s), 6.95 (1H, m), 7.28 (1H, br).

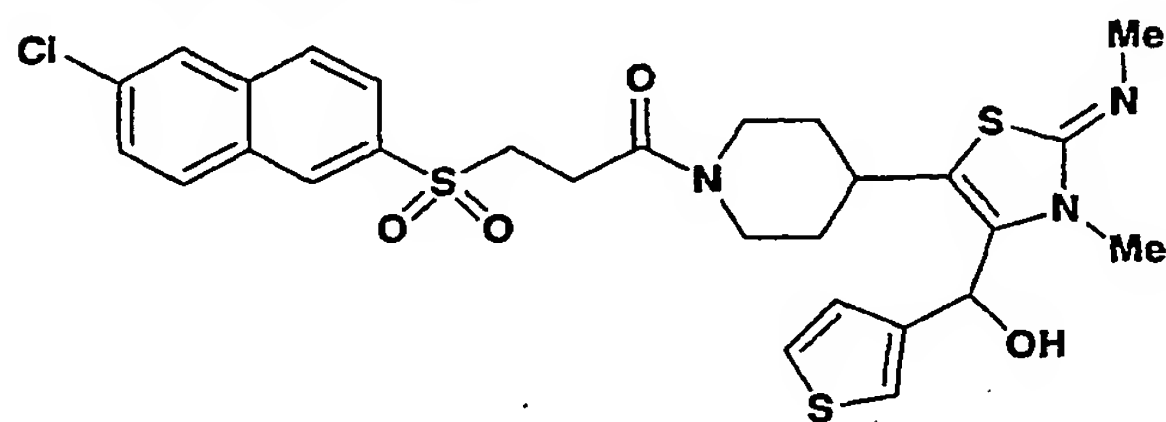
81b) ((2Z)-5-(1-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)-1-ピペリジニル)-3-メチル-2-(メチルイミノ)-2,3-ジヒドロ-1,3-チアゾール-4-イル)(2-チエニル)メタノール

実施例81a)で得られた化合物(0.25 g)と3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパン酸から実施例46b)と同様にして、題記化合物(0.03 g)を淡黄色固体として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.59-1.80 (4H, m), 2.51 (1H, m), 2.81-2.94 (2H, m), 2.97 (3H, s), 3.00-3.15 (5H, m), 3.50-3.65 (2H, m), 3.90 (1H, m), 4.57 (1H, m), 6.14 (1H, s), 6.82 (1H, s), 6.98 (1H, m), 7.31 (1H, s), 7.60 (1H, dd, J = 1.8, 8.8), 7.89-7.98 (4H, m), 8.48 (1H, s).

## 実施例 8 2

((2Z)-5-(1-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)-1-ピペリジニル)-3-メチル-2-(メチルイミノ)-2,3-ジヒドロ-1,3-チアゾール-4-イル)(3-チエニル)メタノール



82a) 4-((2Z)-4-(ヒドロキシ(3-チエニル)メチル)-3-メチル-2-(メチルイミノ)-2,3-ジヒドロ-1,3-チアゾール-5-イル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル  
実施例46a)で得られた4-((2Z)-3-メチル-2-(メチルイミノ)-2,3-ジヒドロ-1,3-

チアゾール-5-イル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル(0.62 g)とチオフェン-3-カルバルデヒド(0.26 mL)から実施例67a)と同様にして、題記化合物(0.21 g)を無色固体として得た。

5 NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.47 (9H, s), 1.57-1.78 (4H, m), 2.70 (2H, m), 2.95 (1H, m), 2.96 (3H, s), 3.06 (3H, s), 4.18 (2H, br), 5.97 (1H, s), 6.90 (1H, m), 7.20 (1H, m), 7.31 (1H, m).

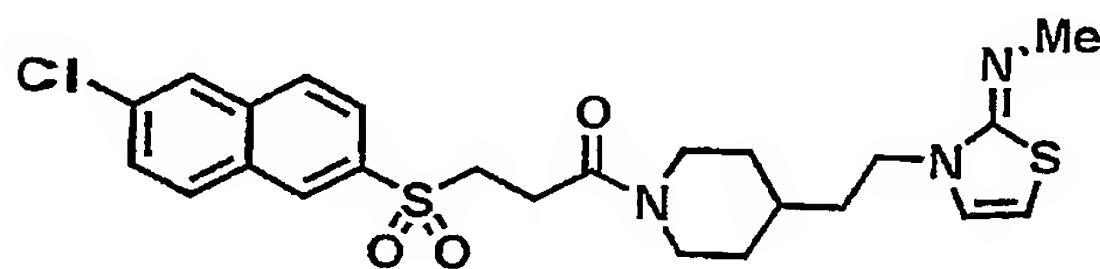
82b) ((2Z)-5-(1-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)-1-ピペリジニル)-3-メチル-2-(メチルイミノ)-2,3-ジヒドロ-1,3-チアゾール-4-イル)(3-チエニル)メタノール

10 実施例82a)で得られた化合物(0.20 g)と3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパン酸から実施例46b)と同様にして、題記化合物(0.02 g)を淡黄色固体として得た。

15 NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.59-1.72 (4H, m), 2.50 (1H, m), 2.85-2.94 (2H, m), 2.98 (3H, s), 2.96-3.13 (5H, m), 3.50-3.62 (2H, m), 3.90 (1H, m), 4.62 (1H, m), 5.98 (1H, s), 6.92 (1H, br), 7.20 (1H, s), 7.33 (1H, m), 7.60 (1H, dd, J = 1.8, 8.8), 7.89-7.98 (4H, m), 8.48 (1H, s).

### 実施例 8 3

20 N-((2Z)-3-(2-(1-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)-1-ピペリジニル)エチル)-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン)-N-メチルアミン



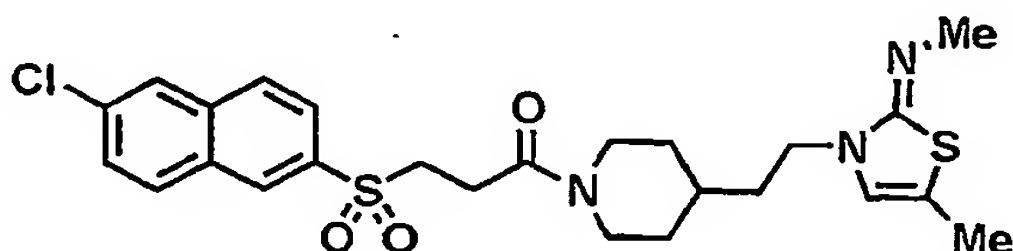
実施例18c)で得た1-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)-4-(2-ヨードエチル)ピペリジン(0.52 g)とN-メチル-1,3-チアゾール-2-アミン(0.27 g)から実施例57b)と同様にして、題記化合物(0.27 g)を得た。

25 NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.00-1.18 (2H, m), 1.58-1.84 (5H, m), 2.48 (1H, t, J = 12.9), 2.81-2.88 (2H, m), 2.98 (3H, s), 2.98 (1H, t, J = 12.9), 3.52-3.58 (2H, m), 3.79 (3H, m), 4.44 (1H, d, J = 13.5), 5.96 (1H, d, J = 5.1), 6.52 (1H,

d,  $J = 5.1$ ), 7.57 (1H, dd,  $J = 2.1, 7.8$ ), 7.88–7.95 (4H, m), 8.46 (1H, s)

#### 実施例 8 4

N-((2Z)-3-(2-(1-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)-1-ピペ  
リジニル)エチル)-5-メチル-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン)-N-メチルアミン



84a) N,5-ジメチル-1,3-チアゾール-2-アミン

2-ブロモプロピオンアルデヒド(R. PewsらSynthetic Commun., 15, 977-84

(1985): 8.7 g)とN-メチルチオウレア(5.7 g)から実施例46a)と同様にして、題記  
化合物(1.48 g)を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.29 (3H, s), 2.95 (3H, s), 5.02 (1H, br), 6.75 (1H, s).

84b) N-((2Z)-3-(2-(1-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル  
)-1-ピペリジニル)エチル)-5-メチル-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン)-N-メチ  
ルアミン

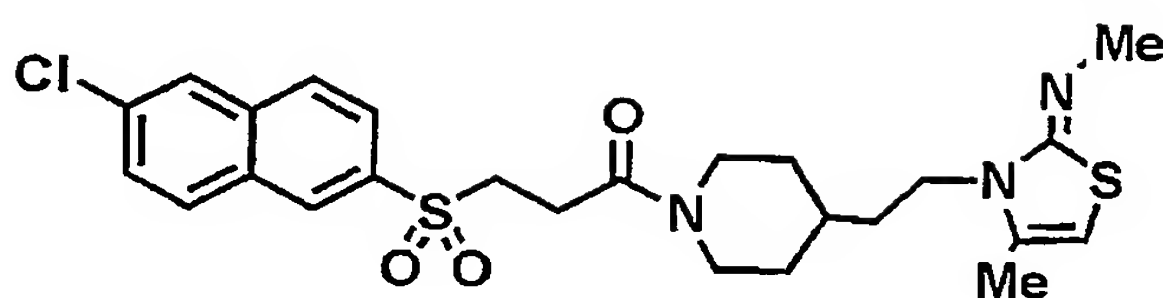
実施例84a)で得た化合物(0.26 g)と実施例18c)で得た1-(3-((6-クロロ-2-ナフチ  
ル)スルホニル)プロパノイル)-4-(2-ヨードエチル)ピペリジン(0.52 g)から実施  
例57b)と同様にして、題記化合物(0.24 g)を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.00–1.16 (2H, m), 1.56–1.60 (3H, m), 1.70–1.84 (2H, m),  
2.13 (3H, s), 2.49 (1H, m), 2.81–2.89 (2H, m), 2.95 (3H, s), 2.96 (1H, m),  
3.52–3.58 (2H, m), 3.68–3.80 (3H, m), 4.43 (1H, d,  $J = 13.5$ ), 6.18 (1H,  
s), 7.59 (1H, dd,  $J = 1.8, 8.3$ ), 7.88–7.95 (4H, m), 8.45 (1H, s).

#### 実施例 8 5

N-((2Z)-3-(2-(1-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)-1-ピペ  
リジニル)エチル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン)-N-メチルアミン

146



85a) N, 4-ジメチル-1, 3-チアゾール-2-アミン

ブロモアセトン (25 g) と N-メチルチオウレア (20 g) から実施例 46a) と同様にして、  
題記化合物 (9.4 g) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.23 (3H, s), 2.94 (3H, s), 6.04 (1H, s), 6.28 (1H, br).

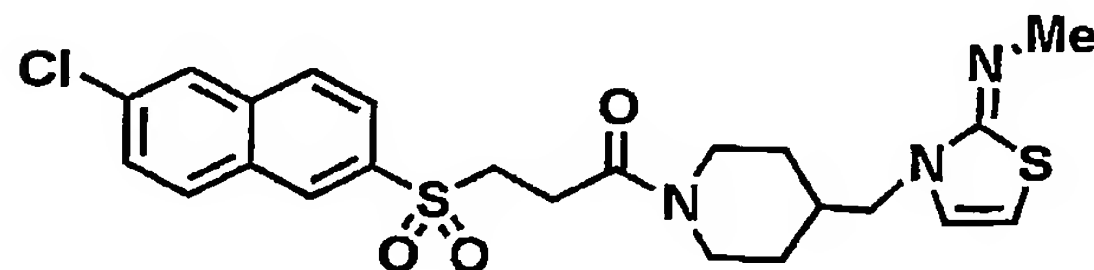
85b) N-((2Z)-3-(2-(1-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)-1-ピペリジニル)エチル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン)-N-メチルアミン

実施例 85a) で得た化合物 (0.26 g) と実施例 18c) で得た 1-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)-4-(2-ヨードエチル)ピペリジン (0.52 g) から実施例 57b) と同様にして、題記化合物 (0.06 g) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.06-1.14 (2H, m), 1.60-1.86 (5H, m), 2.08 (3H, s), 2.49 (1H, t, J = 12.3), 2.84-2.87 (2H, m), 2.95 (3H, s), 2.97 (1H, m), 3.53-3.56 (2H, m), 3.70-3.81 (3H, m), 4.44 (1H, d, J = 13.2), 5.51 (1H, s), 7.58 (1H, dd, J = 1.8, 7.8), 7.88-7.95 (4H, m), 8.46 (1H, s).

#### 実施例 8 6

N-((2Z)-3-((1-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)-1-ピペリジニル)メチル)-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン)-N-メチルアミン



86a) 1-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)-4-(ヨードメチル)ピペリジン

4-(ヨードメチル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (A. Villalobos ら J. Med. Chem., 37, 2721 (1994): 3.3 g) と 3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパン酸 (3.0 g) から実施例 46b) と同様にして、題記化合物 (4.0 g) を得た。

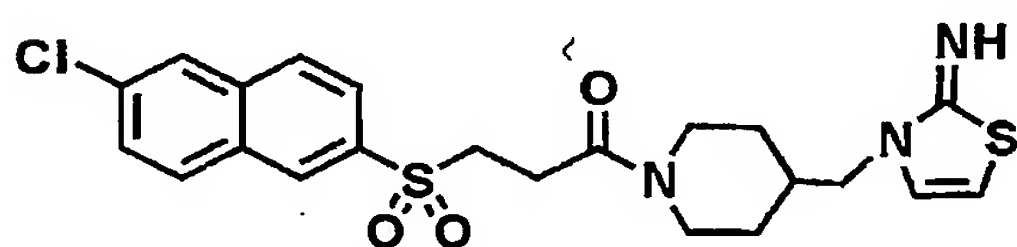
NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0.65–0.89 (2H, m), 1.62–1.78 (3H, m), 2.40 (1H, m), 2.67 (2H, t,  $J$  = 7.8), 2.90 (1H, m), 3.15 (2H, d,  $J$  = 6.2), 3.59 (2H, t,  $J$  = 7.8), 3.76 (1H, d,  $J$  = 14.0), 4.17 (1H, d,  $J$  = 14.0), 7.72 (1H, dd,  $J$  = 2.2, 9.0), 7.97 (1H, dd,  $J$  = 2.2, 8.8), 8.17 (1H, d,  $J$  = 8.8), 8.19–8.25 (2H, m), 8.63 (1H, s).

86b) N-((2Z)-3-((1-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)-1-ピペリジニル)メチル)-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン)-N-メチルアミン  
実施例86a)で得た化合物(0.50 g)とN-メチル-1,3-チアゾール-2-アミン(0.23 g)から実施例57b)と同様にして、題記化合物(0.06 g)を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.94–1.16 (2H, m), 1.63–1.77 (2H, m), 2.10 (1H, m), 2.49 (1H, t,  $J$  = 11.0), 2.84 (2H, dd,  $J$  = 6.6, 10.4), 2.95 (3H, s), 2.99 (1H, t,  $J$  = 11.0), 3.51–3.65 (4H, m), 3.81 (1H, d,  $J$  = 13.4), 4.48 (1H, d,  $J$  = 13.4), 5.87 (1H, d,  $J$  = 4.8), 6.41 (1H, d,  $J$  = 4.8), 7.59 (1H, dd,  $J$  = 1.8, 8.8), 7.92–7.97 (4H, m), 8.47 (1H, s).

#### 実施例 87

3-((1-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)-1-ピペリジニル)メチル)-1,3-チアゾール-2(3H)-イミン

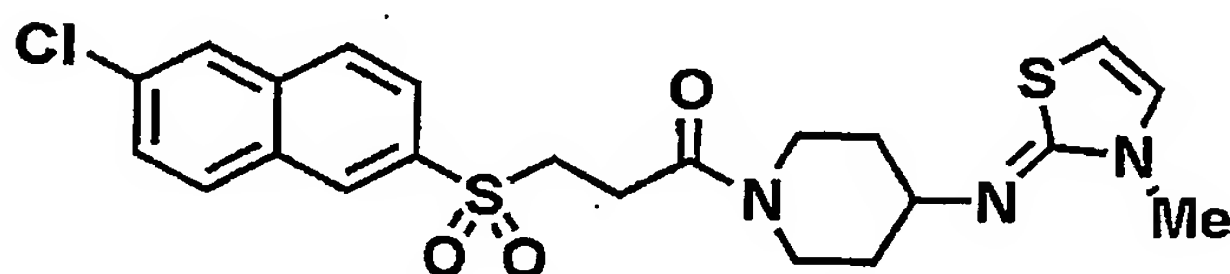


実施例86a)で得た1-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)-4-(ヨードメチル)ピペリジン(0.50 g)と1,3-チアゾール-2-アミン(0.20 g)から実施例57 b)と同様にして、題記化合物(0.08 g)を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.98–1.28 (2H, m), 1.65–1.79 (2H, m), 2.10 (1H, m), 2.51 (1H, t,  $J$  = 13.2), 2.82–2.87 (2H, m), 3.00 (1H, t,  $J$  = 13.2), 3.45–3.62 (4H, m), 3.83 (1H, d,  $J$  = 13.8), 4.49 (1H, d,  $J$  = 13.8), 5.74 (1H, d,  $J$  = 4.8), 6.29 (1H, d,  $J$  = 4.8), 7.58 (1H, dd,  $J$  = 1.8, 7.8), 7.88–7.95 (4H, m), 8.46 (1H, s).

## 実施例 8 8

1-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)-N-((2Z)-3-メチル-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン)-4-ピペリジンアミン



88a) 4-チオウレイドピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

4-アミノピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル(2.7 g)から実施例66a)と同様にして、題記化合物(2.8 g)を淡黄色固体として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.26-1.45 (2H, m), 1.45 (9H, s), 1.98-2.08 (2H, m), 2.90 (2H, t, J = 9.8), 3.98-4.10 (3H, m), 6.10 (2H, s), 6.74 (1H, d, J = 7.2).

88b) 4-(1,3-チアゾール-2-イル)アミノピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル  
実施例88a)で得た化合物(1.0 g)とクロロアセトアルデヒド(1.13 mL, 40%水溶液)から実施例46a)と同様にして、題記化合物(0.88 g)を淡黄色固体として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.33-1.49 (2H, m), 1.46 (9H, s), 2.06 (2H, m), 2.92 (2H, m), 3.56 (1H, m), 4.02 (2H, bd, J = 10.5), 4.95 (1H, br), 5.71 (1H, d, J = 4.8), 6.72 (1H, d, J = 4.8).

88c) 1-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)-N-(1,3-チアゾール-2-イル)-4-ピペリジンアミン

実施例88b)で得た化合物(0.88 g)と3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパン酸(0.86 g)から実施例46b)と同様にして、題記化合物(1.19 g)を淡黄色固体として得た。

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.12-1.40 (2H, m), 1.82-1.94 (2H, m), 2.56 (1H, m), 2.72-2.78 (3H, m), 3.10 (1H, m), 3.59-3.75 (2H, m), 3.99 (1H, d, J = 14.1), 6.58 (1H, d, J = 3.6), 6.98 (1H, d, J = 3.6), 7.50 (1H, d, J = 7.5), 7.72 (1H, d, J = 1.8, 8.1), 7.97 (1H, dd, J = 1.8, 8.1), 8.17 (1H, d, J = 8.1), 8.24-8.28 (2H, m), 8.63 (1H, s).

88d) 1-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)-N-((2Z)-3-メチ



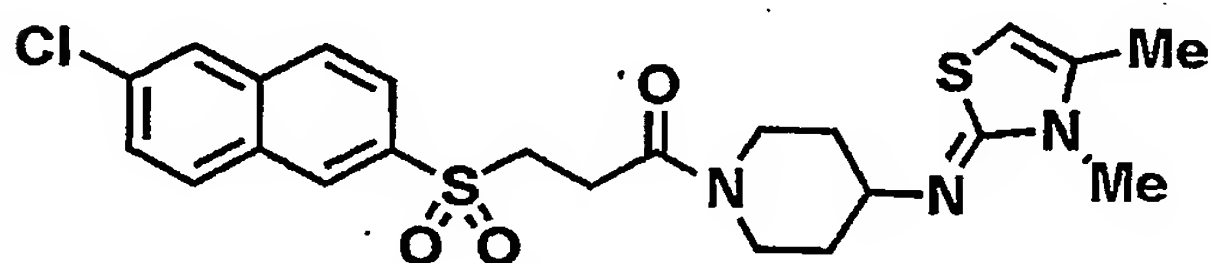
ル-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン)-4-ピペリジンアミン

実施例88c)で得た化合物(0.50 g)とヨウ化メチル(0.13 mL)から実施例57b)と同様に  
にして、題記化合物(0.15 g)を無色固体として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.58 (2H, m), 1.82 (2H, m), 2.88 (2H, t, J = 6.6), 2.93  
(1H, m), 3.10-3.25 (5H, m), 3.56 (2H, t, J = 6.6), 3.76 (1H, m), 4.05 (1H,  
m), 5.84 (1H, d, J = 4.2), 6.44 (1H, d, J = 4.2), 7.58 (1H, dd, J = 1.8,  
7.8), 7.88-7.96 (4H, m), 8.47 (1H, s).

#### 実施例 8 9

1-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)-N-((2Z)-3,4-ジメチル  
-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン)-4-ピペリジンアミン



89a) 4-((4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボン酸  
tert-ブチル

実施例88a)で得た4-チオウレイドピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル(0.69  
g)とブromoアセトン(0.34 mL)から実施例46a)と同様にして、題記化合物(0.79 g)  
を淡黄色固体として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.33-1.49 (2H, m), 1.46 (9H, s), 2.06 (2H, m), 2.22 (3H,  
s), 2.92 (2H, m), 3.56 (1H, m), 4.02 (2H, d, J = 10.5), 4.95 (1H, br), 6.07  
(1H, s).

89b) 1-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)-N-(4-メチル  
-1,3-チアゾール-2-イル)-4-ピペリジンアミン

実施例89a)で得た化合物(0.79 g)と3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロ  
パン酸(0.80 g)から実施例47b)と同様にして、題記化合物(0.76 g)を淡黄色固体  
として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.25-1.46 (2H, m), 2.06-2.21 (2H, m), 2.22 (3H, s), 2.80-2.91  
(3H, m), 3.20 (1H, m), 3.53-3.68 (3H, m), 3.79 (1H, d, J = 9.4), 4.32 (1H,

d,  $J = 9.4$ ), 4.87 (1H, d,  $J = 4.8$ ), 6.05 (1H, s), 7.58 (1H, dd,  $J = 1.4$ , 9.0), 7.88–7.95 (4H, m), 8.46 (1H, s).

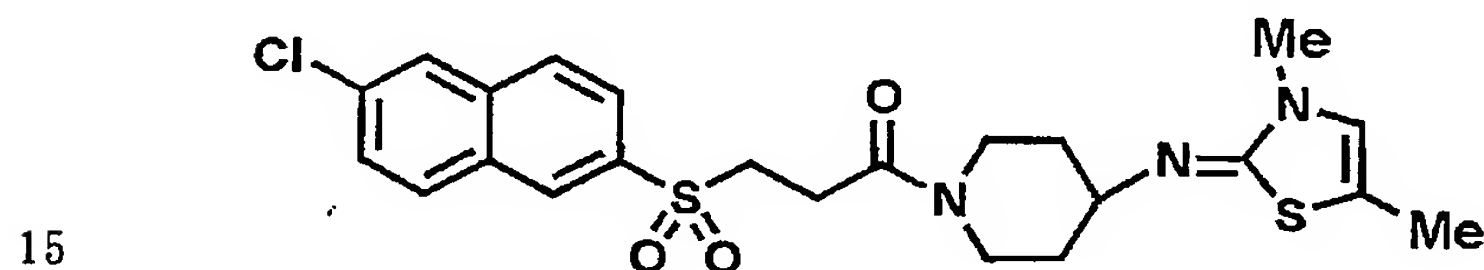
89c) 1-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)-N-((2Z)-3,4-ジメチル-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン)-4-ピペリジンアミン

5 実施例89b)で得た化合物(0.65 g)とヨウ化メチル(0.17 mL)から実施例57b)と同様にして、題記化合物(0.42 g)を淡黄色固体として得た。

10 NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.38–1.64 (2H, m), 1.88–2.01 (2H, m), 2.36 (3H, s), 2.66 (2H, t,  $J = 8.1$ ), 2.92 (2H, m), 3.15 (1H, m), 3.46 (3H, s), 3.57 (2H, m), 3.93 (1H, brd,  $J = 14.4$ ), 4.57 (1H, brd,  $J = 14.4$ ), 6.61 (1H, s), 7.60 (1H, dd,  $J = 1.8$ , 7.8), 7.90–7.97 (4H, m), 8.48 (1H, s).

#### 実施例90

1-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)-N-((2Z)-3,5-ジメチル-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン)-4-ピペリジンアミン



90a) 4-((5-メチル-1,3-チアゾール-2-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

20 実施例88a)で得た4-チオウレイドピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル(5.2 g)と2-ブロモプロピオンアルデヒド(2.8 g)から実施例46a)と同様にして、題記化合物(2.0 g)を淡黄色固体として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.33–1.49 (2H, m), 1.46 (9H, s), 2.06 (2H, m), 2.28 (3H, s), 2.92 (2H, m), 3.56 (1H, m), 4.02 (2H, brd,  $J = 10.5$ ), 4.95 (1H, br), 5.71 (1H, s).

25 90b) 1-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)-N-(5-メチル-1,3-チアゾール-2-イル)-4-ピペリジンアミン

実施例90a)で得た化合物(1.8 g)と3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパン酸(1.77 g)から実施例46b)と同様にして、題記化合物(2.84 g)を淡黄色固体と

して得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.25-1.47 (2H, m), 2.03-2.21 (2H, m), 2.28 (3H, s), 2.77-2.91 (3H, m), 3.19 (1H, m), 3.54 (2H, m), 3.69 (1H, br), 3.80 (1H, d, J = 13.2), 4.34 (1H, d, J = 13.2), 4.87 (1H, br), 6.71 (1H, s), 7.60 (1H, dd, J = 1.8, 8.7), 7.88-7.95 (4H, m), 8.46 (1H, s).

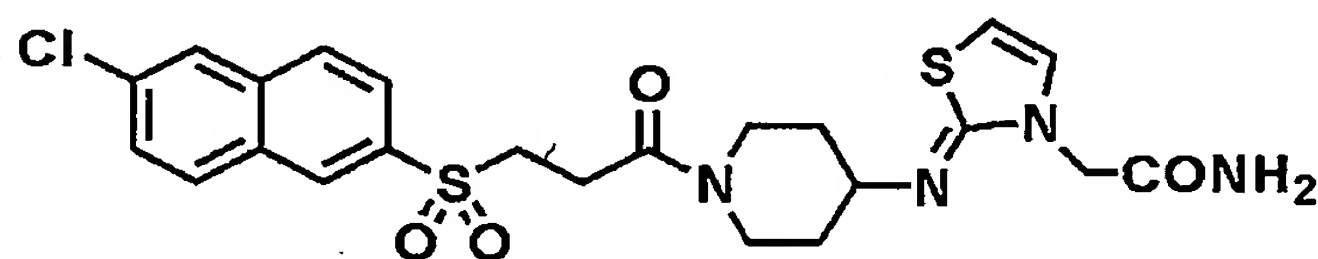
90c) 1-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)-N-((2Z)-3,5-ジメチル-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン)-4-ピペリジンアミン

実施例90b)で得た化合物(0.80 g)とヨウ化メチル(0.42 mL)から実施例57b)と同様にして、題記化合物(0.43 g)を淡黄色固体として得た。

10 NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.40-1.88 (4H, m), 2.10 (3H, s), 2.88 (2H, dd, J = 6.8, 9.0), 2.96-3.12 (2H, m), 3.15-3.27 (4H, m), 3.51-3.65 (2H, m), 3.76 (1H, m), 4.10 (1H, m), 6.13 (1H, s), 7.59 (1H, dd, J = 2.0, 8.8), 7.89-7.98 (4H, m), 8.48 (1H, s).

# 15 実施例 9 1

2-((2Z)-2-((1-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)-1-ピペリジニル)イミノ)-1,3-チアゾール-3(2H)-イル)アセトアミド

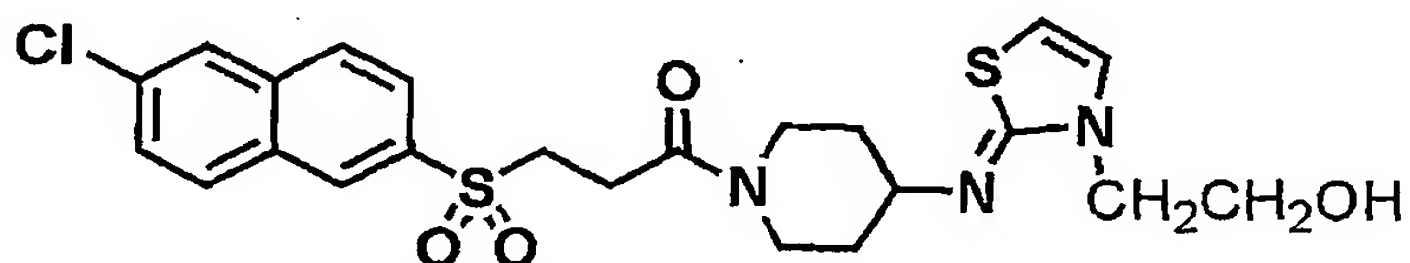


20 実施例88c)で得た1-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)-N-(1,3-チアゾール-2-イル)-4-ピペリジンアミン(0.50 g)とヨードアセトアミド(0.40 g)から実施例57b)と同様にして、題記化合物(0.61g)を淡黄色固体として得た。

25 NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.39-1.62 (2H, m), 1.72-1.90 (2H, m), 2.89 (2H, t, J = 7.2), 3.06 (1H, m), 3.15-3.33 (2H, m), 3.57 (2H, t, J = 7.2), 3.71 (1H, m), 3.97 (1H, m), 4.31 (2H, s), 5.54 (1H, br), 5.98 (1H, d, J = 4.6), 6.58 (1H, d, J = 4.6), 7.08 (1H, br), 7.60 (1H, dd, J = 2.2, 9.2), 7.88-7.98 (4H, m), 8.49 (1H, s).

## 実施例 9 2

2-((2Z)-2-((1-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)-1-ピペリジニル)イミノ)-1,3-チアゾール-3(2H)-イル)エタノール

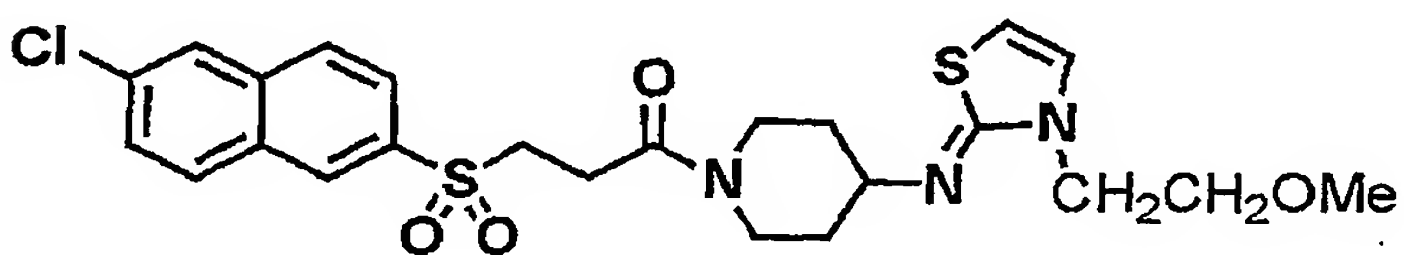


実施例88c)で得た化合物(0.60 g)のDMF溶液(2.0 mL)に2-ヨードエタノール(0.2 mL)を加え80℃で2時間かき混ぜた。反応液を減圧濃縮し、残留物にクロロホルムと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、15分かき混ぜた。有機層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムにより精製して、題記化合物を(0.25 g)白色固体として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.41-1.62 (2H, m), 1.72-1.87 (2H, m), 2.79-2.90 (2H, m), 3.03 (1H, m), 3.23-3.33 (2H, m), 3.53-3.59 (2H, m), 3.64-3.72 (1H, m), 3.85-3.91 (5H, m), 5.90 (1H, d, J = 5.1), 6.59 (1H, d, J = 5.1), 7.58 (1H, dd, J = 1.8, 7.8), 7.89-7.95 (4H, m), 8.47 (1H, s).

## 実施例 9 3

1-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)-N-((2Z)-3-(2-メトキシエチル)-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン)-4-ピペリジンアミン



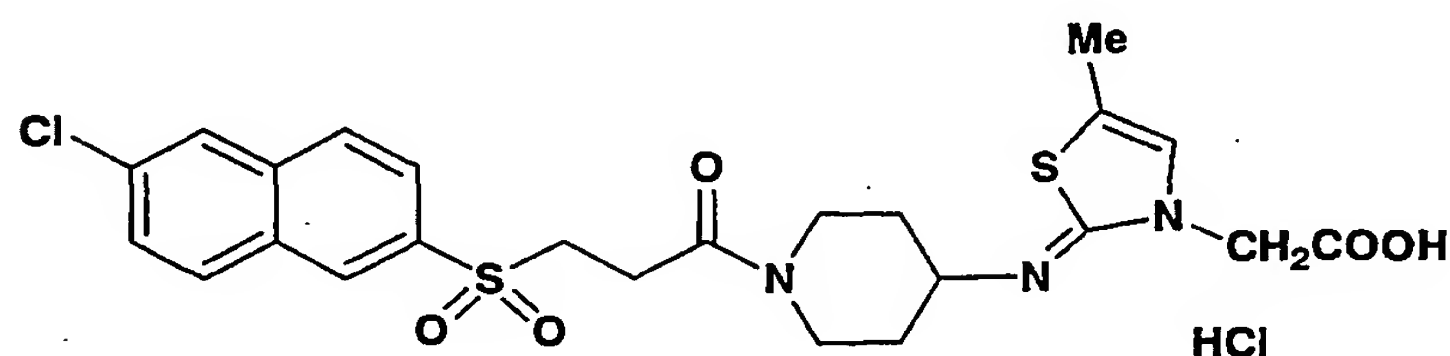
実施例88c)で得た化合物(0.47 g)と1-ブロモ-2-メトキシエタン(0.19 mL)およびヨウ化カリウム(0.33 g)から実施例57b)と同様にして、題記化合物(0.21 g)を白色固体として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.53-1.85 (4H, m), 2.82-2.94 (2H, m), 3.01 (1H, m), 3.21-3.35 (2H, m), 3.34 (3H, s), 3.52-3.66 (4H, m), 3.73 (1H, m), 3.86 (2H, t, J = 4.8), 3.95 (1H, m), 5.81 (1H, d, J = 4.7), 6.58 (1H, d, J = 4.7), 7.59 (1H,

dd,  $J = 2.0, 8.8$ ), 7.89–7.98 (4H, m), 8.48 (1H, s).

#### 実施例 9 4

((2Z)-2-((1-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)-1-ピペリジニル)イミノ)-5-メチル-1,3-チアゾール-3(2H)-イル)酢酸塩酸塩



94a) ((2Z)-2-((1-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)-1-ピペリジニル)イミノ)-5-メチル-1,3-チアゾール-3(2H)-イル)酢酸 tert-ブチル  
実施例90b)で得た1-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル  
)-N-(5-メチル-1,3-チアゾール-2-イル)-4-ピペリジンアミン(0.90 g)とブromo  
酢酸t-ブチル(1.01 mL)およびヨウ化カリウム(0.63 g)から実施例57b)と同様に  
して、題記化合物(0.68 g)を白色固体として得た。

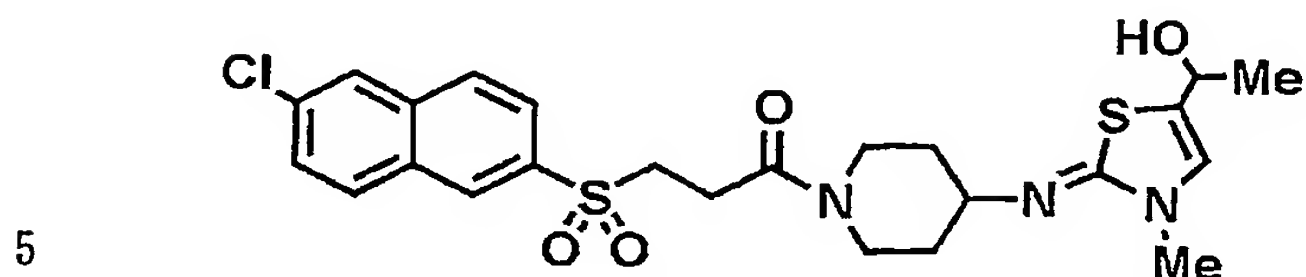
NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.44 (9H, s), 1.46–1.72 (4H, m), 2.09 (3H, s), 2.87 (2H, t,  $J = 7.8$ ), 3.01 (1H, m), 3.29 (2H, m), 3.54 (2H, t,  $J = 7.8$ ), 3.67 (1H, m), 3.84 (1H, m), 4.21 (2H, s), 6.13 (1H, s), 7.58 (1H, dd,  $J = 1.8, 8.7$ ), 7.89–8.00 (4H, m), 8.47 (1H, s).

94b) ((2Z)-2-((1-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)-1-ピペリジニル)イミノ)-5-メチル-1,3-チアゾール-3(2H)-イル)酢酸塩酸塩  
実施例94a)で得た化合物(0.40 g)のTHF溶液(10 mL)に濃塩酸(5 mL)を加え、12時間かき混ぜた。反応液を濃縮し、残留物をジエチルエーテルで洗浄して題記化合物(0.38 g)を無色固体として得た。

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1.45 (1H, m), 1.60 (1H, m), 1.83–1.98 (2H, m), 2.28 (3H, s), 2.64 (1H, m), 2.68–2.83 (2H, m), 3.14 (1H, m), 3.57–3.69 (3H, m), 3.88 (1H, d,  $J = 14.5$ ), 4.22 (1H, d,  $J = 14.5$ ), 5.01 (2H, s), 7.24 (1H, s), 7.74 (1H, dd,  $J = 2.2, 8.8$ ), 8.00 (1H, dd,  $J = 1.9, 8.8$ ), 8.17–8.31 (3H, m), 8.65 (1H, d,  $J = 1.9$ ), 10.00 (1H, br).

## 実施例 9 5

1-((2Z)-2-((1-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)-1-ピペリジニル)イミノ)-3-メチル-2,3-ジヒドロ-1,3-チアゾール-5-イル)エタノール



95a) 4-(((2Z)-3-メチル-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン)アミノ)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

実施例88b)で得た4-(1,3-チアゾール-2-イルアミノ)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル(5.0 g)とヨウ化メチル(2.18 mL)から実施例57b)と同様にして、題記化合物(4.2 g)を淡黄色固体として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.46 (9H, s), 1.51-1.85 (4H, m), 2.82-3.08 (3H, m), 3.26 (3H, s), 3.96 (2H, br), 5.83 (1H, d, J = 4.8), 6.45 (1H, d, J = 4.8).

95b) 4-(((2Z)-5-(1-ヒドロキシエチル)-3-メチル-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン)アミノ)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

実施例95a)で得られた化合物(1.0 g)とアセトアルデヒド(0.5 mL)から実施例67a)と同様にして、題記化合物(0.18 g)を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.46 (9H, s), 1.47 (3H, d, J = 6.3), 1.50-1.59 (2H, m), 1.67-1.78 (2H, m), 2.86-3.02 (2H, m), 3.21 (3H, s), 3.96 (2H, br), 4.75 (1H, q, J = 6.3), 6.36 (1H, s).

95c) 1-((2Z)-2-((1-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)-1-ピペリジニル)イミノ)-3-メチル-2,3-ジヒドロ-1,3-チアゾール-5-イル)エタノール

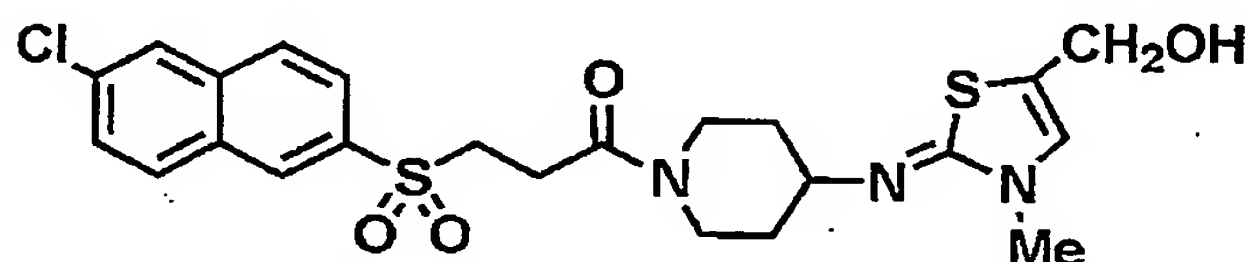
実施例95b)で得られた化合物(0.18 g)に濃塩酸(2 mL)を加え、かき混ぜた。発泡終了後、エタノールを加え濃縮した。残留物にDBU(0.16 mL)、トリエチルアミン(0.15 mL)およびN-トリメチルシリルアセトアミド(0.28 g)を加えアセトニトリル(5 mL)に溶解した。この溶液を3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパン酸(0.16 g)、WSC(0.15 g)およびHOBt(0.12 g)のアセトニトリルけん濁液(5 mL)に加

え、12時間かき混ぜた。反応液を濃縮し、残留物をクロロホルムと飽和重曹水に溶解した。有機層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムで精製して題記化合物(0.07 g)を無色固体として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.46 (3H, d, J = 6.2), 1.48-1.80 (4H, m), 2.88 (2H, t, J = 7.8), 2.92-3.29 (3H, m), 3.21 (3H, s), 3.56 (2H, t, J = 7.8), 3.81 (1H, m), 4.10 (1H, m), 4.75 (1H, q, J = 6.2), 6.38 (1H, s), 7.59 (1H, dd, J = 1.8, 9.0), 7.88-7.97 (4H, m), 8.48 (1H, s).

#### 実施例 9 6

((2Z)-2-((1-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)-1-ピペリジニル)イミノ)-3-メチル-2,3-ジヒドロ-1,3-チアゾール-5-イル)メタノール



96a) 4-(((2Z)-5-ホルミル-3-メチル-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン)アミノ)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

実施例95a)で得た化合物(5.0 g)とDMF(4 mL)から実施例67a)と同様にして、題記化合物(4.6 g)を淡黄色固体として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.47 (9H, s), 1.27-1.81 (4H, m), 2.97-3.14 (3H, m), 3.41 (3H, s), 3.91 (2H, br), 7.43 (1H, s), 9.46 (1H, s).

96b) 4-(((2Z)-5-(ヒドロキシメチル)-3-メチル-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン)アミノ)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

実施例96a)で得た化合物(1.0 g)のエタノール溶液(10 mL)に水素化ホウ素ナトリウム(0.23 g)を加え、30分かき混ぜた。反応液を濃縮し、残留物をシリカゲルカラムで精製して題記化合物(0.98 g)を無色固体として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.46 (9H, s), 1.48-1.59 (2H, m), 1.69-1.80 (2H, m), 2.86-3.02 (3H, m), 3.22 (3H, s), 3.94 (2H, br), 4.45 (2H, s), 6.42 (1H, s).

96c) ((2Z)-2-((1-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)-1-ピペリジニル)イミノ)-3-メチル-2,3-ジヒドロ-1,3-チアゾール-5-イル)メタノール



ル

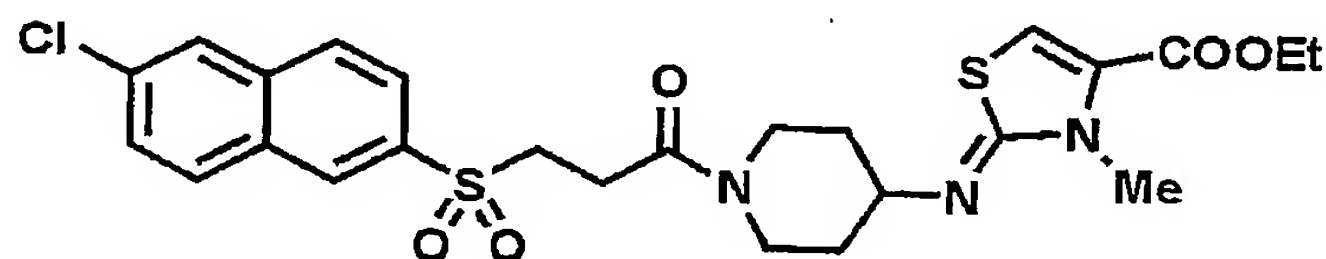
実施例96b)で得た化合物(0.98 g)と3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパン酸(0.91 g)から実施例95c)と同様にして、題記化合物(0.33 g)を無色固体として得た。

- 5 NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.18 (1H, m), 1.36 (1H, m), 1.56 (1H, m), 1.66 (1H, m), 2.65-2.79 (2H, m), 2.82-2.97 (2H, m), 3.11 (3H, s), 3.18 (1H, m), 3.59-3.72 (3H, m), 3.86 (1H, m), 4.23 (2H, d,  $J = 5.3$ ), 5.10 (1H, t,  $J = 5.6$ ), 6.77 (1H, s), 7.73 (1H, dd,  $J = 2.2, 8.8$ ), 7.99 (1H, dd,  $J = 1.7, 8.8$ ), 8.23-8.32 (2H, m), 8.65 (1H, s).

10

#### 実施例 9 7

(2Z)-2-((1-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)-1-ピペリジニル)イミノ)-3-メチル-2,3-ジヒドロ-1,3-チアゾール-4-カルボン酸エチル



- 15 97a) 4-((4-(エトキシカルボニル)-1,3-チアゾール-2-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

実施例88a)で得た4-チオウレイドピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル(3.0 g)とブロモピルビン酸エチル(2.18 mL)から実施例46a)と同様にして、題記化合物(0.41 g)を得た。

- 20 NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.37 (3H, t,  $J = 6.9$ ), 1.46 (9H, s), 1.39-1.47 (2H, m), 2.04-2.09 (2H, m), 2.96 (2H, m), 3.53 (1H, m), 4.00 (2H, brd,  $J = 12.0$ ), 4.35 (2H, q,  $J = 6.9$ ), 5.22 (1H, d,  $J = 8.4$ ), 7.41 (1H, s).

97b) 2-((1-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)-1-ピペリジニル)アミノ)-1,3-チアゾール-4-カルボン酸エチル

- 25 実施例97a)で得た化合物(0.46 g)と3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパン酸(0.39 g)から実施例46b)と同様にして、題記化合物(0.44 g)を無色固体として得た。

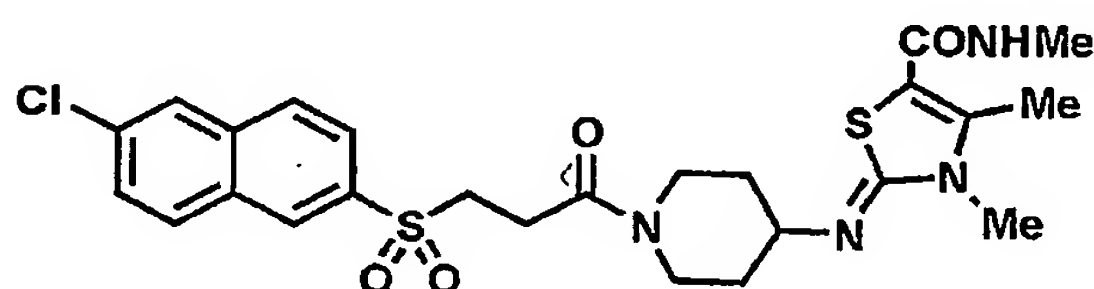
NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.29-1.50 (5H, m), 2.05-2.20 (2H, m), 2.81-2.91 (2H, m), 3.22 (1H, m), 3.53-3.58 (2H, m), 3.68 (1H, m), 3.81 (1H, d, J = 14.4), 4.31-4.36 (3H, m), 5.17 (1H, d, J = 8.1), 7.41 (1H, s), 7.59 (1H, dd, J = 2.1, 8.7), 7.88-7.96 (4H, m), 8.46 (1H, s).

5 97c) (2Z)-2-((1-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)-1-ピペリジニル)イミノ)-3-メチル-2,3-ジヒドロ-1,3-チアゾール-4-カルボン酸エチル 実施例97b)で得た化合物(0.44 g)とヨウ化メチル(0.12 mL)から実施例57b)と同様に  
にして、題記化合物(0.21 g)を得た。

10 NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.35 (3H, t, J = 7.2), 1.47-1.81 (4H, m), 2.84-2.96 (2H, m), 3.08 (1H, m), 3.19-3.33 (2H, m), 3.54 (3H, s), 3.51-3.60 (2H, m), 3.77 (1H, m), 3.97 (1H, m), 4.29 (2H, q, J = 7.2), 6.91 (1H, s), 7.59 (1H, dd, J = 1.8, 8.8), 7.90-8.01 (4H, m), 8.48 (1H, s).

#### 実施例 9 8

15 (2Z)-2-((1-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)-1-ピペリジニル)イミノ)-N,3,4-トリメチル-2,3-ジヒドロ-1,3-チアゾール-5-カルボキサミド



20 98a) 4-((4-メチル-5-(メチルカルバモイル)-1,3-チアゾール-2-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

実施例88a)で得た4-チオウレイドピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル(1.5 g)と2-クロロ-N-メチル-3-オキソブタンアミド(1.0 g)から実施例46a)と同様に  
して、題記化合物(1.4 g)を得た。

25 NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.39-1.49 (2H, m), 1.46 (9H, s), 2.03-2.10 (2H, m), 2.49 (3H, s), 2.81-2.95 (5H, m), 3.51 (1H, m), 4.03 (2H, brd, J = 12.8), 5.32 (1H, d, J = 6.6), 5.48 (1H, br).

98b) 2-((1-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)-1-ピペリジ

ニル)アミノ)-N,4-ジメチル-1,3-チアゾール-5-カルボキサミド

実施例98a)で得た化合物(1.4 g)と3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパン酸(1.2 g)から実施例46b)と同様にして、題記化合物(1.8 g)を得た。

5 NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.30-1.49 (2H, m), 2.01-2.19 (2H, m), 2.48 (3H, s), 2.77-2.94 (3H, m), 2.93 (3H, d, J = 4.8), 3.19 (1H, t, J = 14.1), 3.52-3.61 (2H, m), 3.69 (1H, m), 3.81 (1H, d, J = 14.1), 4.37 (1H, d, J = 14.1), 5.51 (1H, d, J = 7.2), 5.55 (1H, d, J = 4.8), 7.59 (1H, dd, J = 1.8, 7.8), 7.88-7.97 (4H, m), 8.47 (1H, s).

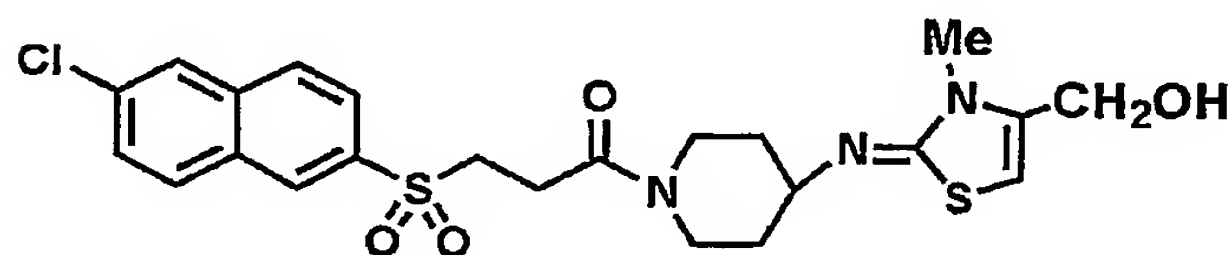
10 98c) (2Z)-2-((1-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)-1-ピペリジニル)イミノ)-N,3,4-トリメチル-2,3-ジヒドロ-1,3-チアゾール-5-カルボキサミド

実施例98b)で得た化合物(0.8 g)とヨウ化メチル(0.25 mL)から実施例57b)と同様にして、題記化合物(0.48 g)を得た。

15 NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1.18 (1H, m), 1.41 (1H, m), 1.58 (1H, m), 1.70 (1H, m), 2.44 (3H, s), 2.63 (3H, d, J = 4.5), 2.68-2.79 (2H, m), 2.86-3.00 (2H, m), 3.17 (1H, m), 3.21 (3H, s), 3.59-3.73 (3H, m), 3.86 (1H, s, J = 13.0), 7.45 (1H, m), 7.73 (1H, dd, J = 2.2, 8.8), 7.98 (1H, m), 8.17 (1H, d, J = 8.8), 8.24-8.32 (2H, m), 8.65 (1H, d, J = 1.5).

## 20 実施例 9 9

((2Z)-2-((1-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)-1-ピペリジニル)イミノ)-3-メチル-2,3-ジヒドロ-1,3-チアゾール-4-イル)メタノール



25 99a) 4-((4-((アセチルオキシ)メチル)-1,3-チアゾール-2-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

実施例88a)で得た4-チオウレイドピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル(7.2 g)と酢酸 3-ブロモ-2-オキソプロピル(5.0 g)から実施例46a)と同様にして、題記化

合物 (3.5 g) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.39–1.48 (2H, m), 1.46 (9H, s), 2.05–2.11 (2H, m), 2.95 (2H, t,  $J = 7.8$ ), 3.53 (1H, m), 4.02 (2H, br), 4.95 (2H, s), 5.04 (1H, d,  $J = 5.2$ ), 6.47 (1H, s).

5 99b) 4-((4-(ヒドロキシメチル)-1,3-チアゾール-2-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

実施例99a) で得た化合物 (1.0 g) とヨウ化メチル (0.35 mL) から実施例57b) と同様にして、題記化合物 (0.92 g) を得た。

10 NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.46 (9H, s), 1.50–1.61 (2H, m), 1.73–1.83 (2H, m), 2.91–3.05 (3H, m), 3.32 (3H, s), 3.94 (2H, br), 4.39 (2H, d,  $J = 5.7$ ), 5.82 (1H, s).

99c) ((2Z)-2-((1-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)-1-ピペリジニル)イミノ)-3-メチル-2,3-ジヒドロ-1,3-チアゾール-4-イル)メタノール

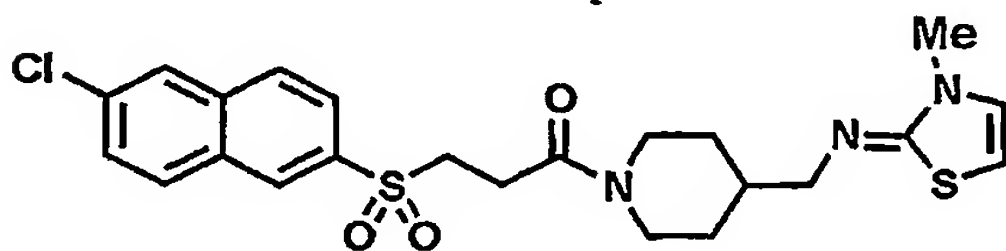
15 実施例99b) で得た化合物 (0.33 g) と3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパン酸 (0.27 g) から実施例95c) と同様にして、題記化合物 (0.13 g) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.46–1.88 (4H, m), 2.88 (2H, t,  $J = 6.9$ ), 3.04 (1H, m), 3.10–3.30 (2H, m), 3.32 (3H, s), 3.55 (2H, t,  $J = 6.9$ ), 3.76 (1H, m), 4.05 (1H, m), 4.40 (2H, s), 5.83 (1H, s), 7.58 (1H, dd,  $J = 1.8, 8.4$ ), 7.89–7.96 (4H, m), 8.47 (1H, s).

20

#### 実施例 100

N-((1-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)-1-ピペリジニル)メチル)-N-((2Z)-3-メチル-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン)アミン



25 100a) 4-((チオウレイオド)メチル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル  
4-(アミノメチル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (10 g) とイソチオシアン酸ベンゾイル (6.3 mL) から実施例66a) と同様にして、題記化合物 (9.0 g) を得た

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.07-1.23 (2H, m), 1.45 (9H, s), 1.65-1.89 (3H, m), 2.62-2.77 (2H, m), 4.03-4.17 (2H, m), 6.03-6.18 (2H, br).

100b) 4-((1,3-チアゾール-2-イル)アミノメチル)ピペリジン-1-カルボン酸  
tert-ブチル

実施例100a)で得た化合物(3.0 g)とクロロアセトアルデヒド(3.3 mL, 40%水溶液)から実施例46a)と同様にして、題記化合物(1.4 g)を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.12-1.27 (2H, m), 1.45 (9H, s), 1.73-1.86 (3H, m), 2.69 (2H, m), 3.18 (2H, d, J = 6.6), 4.11 (2H, m), 5.73 (1H, br), 6.47 (1H, d, J = 3.6), 7.09 (1H, d, J = 3.6).

100c) N-((1-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)-1-ピペリジニル)メチル)-1,3-チアゾール-2-アミン

実施例100b)で得た化合物(1.26 g)と3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパン酸(1.27 g)から実施例46b)と同様にして、題記化合物(1.72 g)を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.05-1.23 (2H, m), 1.76-1.95 (3H, m), 2.51 (1H, m), 2.85 (2H, m), 2.97 (1H, m), 3.19 (2H, d, J = 3.9), 3.54 (2H, m), 3.85 (1H, d, J = 13.8), 4.51 (1H, d, J = 13.8), 5.44 (1H, br), 6.48 (1H, d, J = 3.6), 7.09 (1H, d, J = 3.6), 7.59 (1H, dd, J = 1.8, 8.7), 7.88 (4H, m), 8.46 (1H, s).

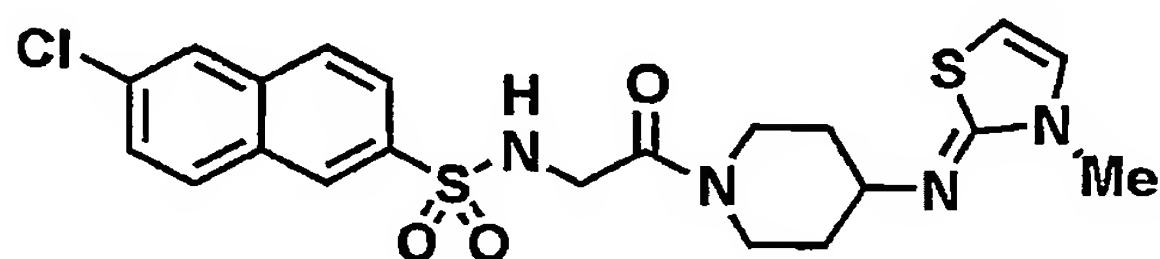
100d) N-((1-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)-1-ピペリジニル)メチル)-N-((2Z)-3-メチル-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン)アミン

実施例100c)で得た化合物(0.80 g)とヨウ化メチル(0.42 mL)から実施例57b)と同様にして、題記化合物(0.31 g)を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.06-1.22 (2H, m), 1.73-1.82 (3H, m), 2.53 (1H, m), 2.82-2.96 (4H, m), 3.02 (1H, m), 3.27 (3H, s), 3.49-3.62 (2H, m), 3.87 (1H, d, J = 13.5), 4.47 (1H, d, J = 13.5), 5.85 (1H, d, J = 4.9), 6.48 (1H, d, J = 4.9), 7.59 (1H, dd, J = 1.9, 8.6), 7.89-8.01 (4H, m), 8.47 (1H, s).

実施例 101

6-クロロ-N-(2-(4-(((2Z)-3-メチル-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン)アミノ)-1-ピペリジニル)-2-オキソエチル)-2-ナフタレンスルホンアミド



101a) 6-クロロ-N-(2-オキソ-2-(4-(1,3-チアゾール-2-イルアミノ)-1-ピペリジニル)エチル)-2-ナフタレンスルホンアミド

実施例88b)で得た4-(1,3-チアゾール-2-イル)アミノピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル(0.57 g)とN-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)グリシン(0.6 g)から実施例46b)と同様にして、題記化合物(0.7 g)を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.14-1.42 (2H, m), 1.78-1.96 (2H, m), 2.75 (1H, t, J = 11.0), 3.00-3.12 (2H, m), 3.62-4.01 (4H, m), 6.59 (1H, d, J = 3.6), 6.98 (1H, d, J = 3.6), 7.53 (1H, d, J = 7.0), 7.68 (1H, dd, J = 2.2, 7.0), 7.86-7.94 (2H, m), 8.10-8.23 (2H, m), 8.49 (1H, s).

101b) 6-クロロ-N-(2-(4-(((2Z)-3-メチル-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン)アミノ)-1-ピペリジニル)-2-オキソエチル)-2-ナフタレンスルホンアミド

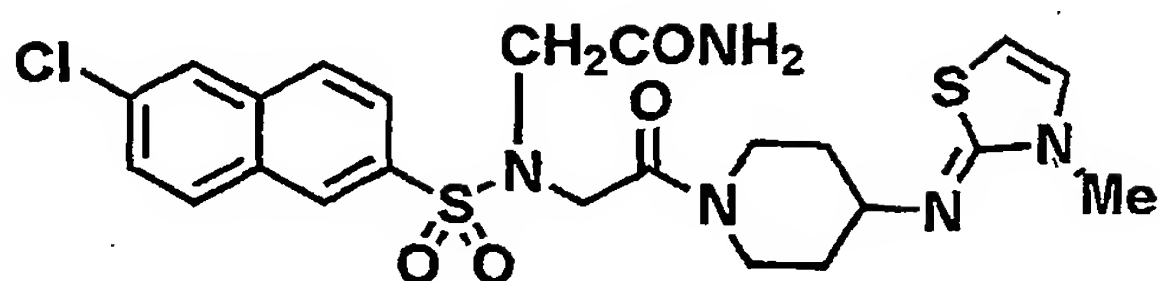
実施例101a)で得た化合物(0.7 g)とヨウ化メチル(0.19 mL)から実施例57b)と同様にして、題記化合物(0.29 g)を得た。

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.20 (1H, m), 1.39 (1H, m), 1.55-1.72 (2H, m), 2.80-2.92 (2H, m), 3.13 (1H, m), 3.13 (3H, s), 3.61 (1H, m), 3.78-3.90 (3H, m), 6.18 (1H, br), 6.91 (1H, br), 7.68 (1H, dd, J = 2.2, 8.8), 7.84 (1H, t, J = 5.6), 7.92 (1H, dd, J = 1.9, 8.8), 8.10 (1H, d, J = 8.0), 8.17-8.24 (2H, m), 8.49 (1H, s).

## 実施例 102

2-(((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)(2-(4-(((2Z)-3-メチル-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン)アミノ)-1-ピペリジニル)-2-オキソエチル)アミノ)アセトアミド

162



102a) 2-(((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)(2-オキソ-2-(4-(1,3-チアゾール-2-イルアミノ))-1-ピペリジニル)エチル)アミノ)アセトアミド

実施例88b)で得た4-(1,3-チアゾール-2-イル)アミノピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル(0.57 g)とN-(2-アミノ-2-オキソエチル)-N-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)グリシン(0.71 g)から実施例46b)と同様にして、題記化合物(0.62 g)を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.21-1.42 (2H, m), 1.89-2.05 (2H, m), 2.86 (1H, m), 3.16 (1H, m), 3.72-3.82 (4H, m), 4.10 (1H, m), 4.36 (1H, d, J = 2.8), 6.61 (1H, d, J = 3.6), 7.00 (1H, d, J = 3.6), 7.16 (1H, br), 7.58 (1H, s, J = 6.8), 7.70 (1H, dd, J = 1.8, 8.8), 7.93 (1H, dd, J = 1.8, 8.8), 8.02 (1H, br), 8.10 (1H, d, J = 8.8), 8.20-8.25 (2H, m), 8.55 (1H, s).

102b) 2-(((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)(2-(4-((2Z)-3-メチル-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン)アミノ))-1-ピペリジニル)-2-オキソエチル)アミノ)アセトアミド

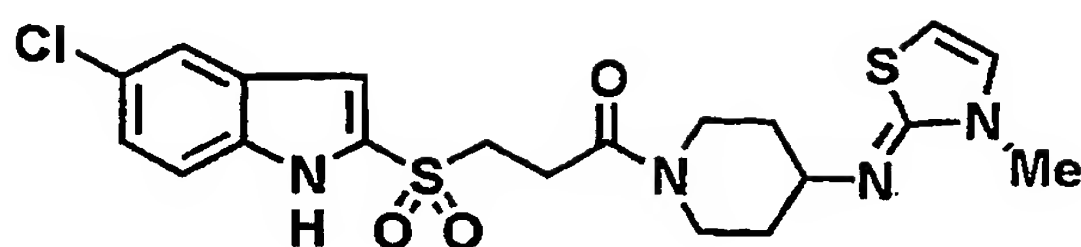
実施例102a)で得た化合物(0.62 g)とヨウ化メチル(0.15 mL)から実施例57b)と同様にして、題記化合物(0.27 g)を得た。

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.28-1.58 (2H, m), 1.68-1.84 (2H, m), 2.93-3.08 (2H, m), 3.15-3.30 (4H, m), 3.30 (3H, s), 3.75 (1H, m), 3.83 (2H, s), 4.03 (1H, m), 4.36 (2H, s), 7.14 (1H, s), 7.70 (1H, dd, J = 2.0, 9.0), 7.94 (1H, dd, J = 1.9, 8.8), 8.11 (1H, d, J = 8.8), 8.19-8.27 (2H, m), 8.56 (1H, s).

### 実施例103

1-(3-((5-クロロ-1H-インドール-2-イル)スルホニル)プロパノイル)-N-((2Z)-3-メチル-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン)-4-ピペリジンアミン2塩酸塩





103a) 5-クロロ-2-((3-オキソ-3-(4-(1,3-チアゾール-2-イルアミノ)-1-ピペリジニル)プロピル)スルホニル)-1H-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチル  
 実施例88b)で得た4-(1,3-チアゾール-2-イルアミノ)ピペリジン-1-カルボン酸  
 5 tert-ブチル(0.57 g)と3-((1-tert-ブトキシカルボニル)-5-クロロ-1H-インドール-2-イル)スルホニルプロパン酸(0.77 g)から実施例46b)と同様にして、題記化合物(0.64 g)を得た。

10 NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.39-1.64 (2H, m), 1.74 (9H, s), 2.03-2.20 (2H, m), 2.90-3.03 (3H, m), 3.25 (1H, m), 3.62 (1H, m), 3.84 (1H, d, J = 14.2), 3.95-4.10 (2H, m), 4.29 (1H, d, J = 14.2), 6.49 (1H, d, J = 3.6), 7.08 (1H, d, J = 3.6), 7.37-7.52 (2H, m), 7.66 (1H, m), 8.00 (1H, d, J = 8.8).

103b) 5-クロロ-2-((3-(4-(((2Z)-3-メチル-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン)アミノ)-1-ピペリジニル)-3-オキソプロピル)スルホニル)-1H-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチル  
 15 実施例103a)で得た化合物(0.64 g)とヨウ化メチル(0.14 mL)から実施例57b)と同様にして、題記化合物(0.32 g)を得た。

20 NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.45-1.64 (2H, m), 1.64 (9H, s), 1.75-1.87 (2H, m), 2.90 (2H, t, J = 6.6), 2.99 (1H, m), 3.04-3.31 (2H, m), 3.25 (3H, s), 3.68 (2H, t, J = 6.6), 3.78 (1H, m), 4.08 (1H, m), 5.84 (1H, d, J = 4.8), 6.45 (1H, d, J = 4.8), 7.13 (1H, s), 7.31 (1H, dd, J = 1.8, 8.7), 7.40 (1H, d, J = 8.7), 7.68 (1H, d, J = 1.8).

103c) 1-(3-((5-クロロ-1H-インドール-2-イル)スルホニル)プロパノイル)-N-((2Z)-3-メチル-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン)-4-ピペリジンアミン2塩酸塩

25 実施例103b)で得た化合物(0.32 g)から実施例52b)と同様にして、題記化合物(0.30 g)を得た。

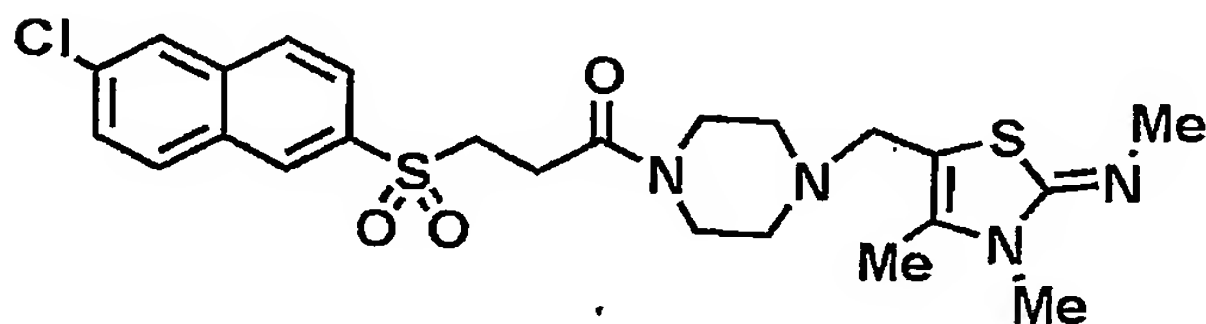
NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.48 (1H, m), 1.69 (1H, m), 1.86-2.01 (2H, m), 2.63 (1H,

m), 2.68-2.82 (2H, m), 3.12 (1H, m), 3.40-3.50 (1H, m), 3.67 (5H, s), 3.87 (1H, d, J = 13.5), 4.25 (1H, d, J = 13.5), 7.10-7.18 (2H, m), 7.34 (1H, dd, J = 2.1, 8.6), 7.48-7.61 (2H, m), 7.80-7.91 (1H, m), 9.70 (1H, d, J = 7.7), 12.63 (1H, s).

5

#### 実施例 104

N-((2Z)-5-((4-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)-1-ピペラジニル)メチル)-3,4-ジメチル-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン)-N-メチルアミン



10

104a) N-((2Z)-3,4-ジメチル-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン)-N-メチルアミン  
実施例85a)で得たメチル(4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル)アミン(8.0 g)とヨウ化メチル(7.8 mL)から実施例57b)と同様にして、題記化合物(2.8 g)を茶褐色粘性油状物として得た。

15

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.08 (3H, s), 2.99 (3H, s), 3.23 (3H, s), 5.53 (1H, s).

104b) (2Z)-3,4-ジメチル-2-(メチルイミノ)-2,3-ジヒドロ-1,3-チアゾール-5-カルバルデヒド

実施例104a)で得た化合物(1.0 g)とDMF(1.0 mL)から実施例67a)と同様にして、題記化合物(0.76 g)を得た。

20

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.49 (3H, s), 3.06 (3H, s), 3.38 (3H, s), 9.71 (1H, s).

104c) N-((2Z)-5-((4-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)-1-ピペラジニル)メチル)-3,4-ジメチル-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン)-N-メチルアミン

25

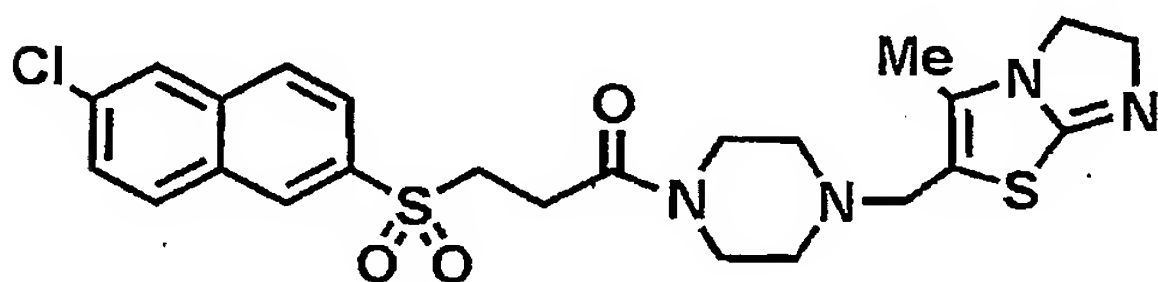
実施例104b)で得た化合物(0.34 g)と実施例3a)で得た1-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)ピペラジン(0.73 g)の1,2-ジクロロエタン溶液(10 mL)に酢酸(0.14 mL)とトリアセトキシ水素化ホウ酸ナトリウム(0.64 g)を加え、12時間かき混ぜた。反応液をクロロホルムで希釈し、飽和重曹水で洗浄、無水硫

酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムで精製して題記化合物(0.76 g)を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.04 (3H, s), 2.36 (2H, t, J = 5.0), 2.44 (2H, t, J = 5.0), 2.87 (2H, dd, J = 7.0, 8.0), 3.00 (3H, s), 3.25 (3H, s), 3.35 (2H, s), 3.46 (2H, t, J = 5.0), 3.50-3.60 (4H, m), 7.60 (1H, dd, J = 1.8, 8.8), 7.92-7.98 (4H, m), 8.48 (1H, s).

#### 実施例 105

2-((4-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)-1-ピペラジニル)メチル)-3-メチル-5,6-ジヒドロイミダゾ[2,1-b][1,3]チアゾール



105a) 3-メチル-5,6-ジヒドロイミダゾ[2,1-b][1,3]チアゾール

ブモアセトン(25.0 g)とエチレンチオ尿素(12.4 g)から実施例46a)と同様にして、題記化合物(15.0 g)を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.11 (3H, s), 4.27-4.38 (4H, m), 6.55 (1H, s).

105b) 3-メチル-5,6-ジヒドロイミダゾ[2,1-b][1,3]チアゾール-2-カルバルデヒド

実施例105a)で得た化合物(1.0 g)とDMF(1.0 mL)から実施例67a)と同様にして、題記化合物(1.17 g)を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.40 (3H, s), 3.90 (2H, dd, J = 8.0, 9.6), 4.35 (2H, dd, J = 8.0, 9.6), 9.57 (1H, s).

105c) 2-((4-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)-1-ピペラジニル)メチル)-3-メチル-5,6-ジヒドロイミダゾ[2,1-b][1,3]チアゾール

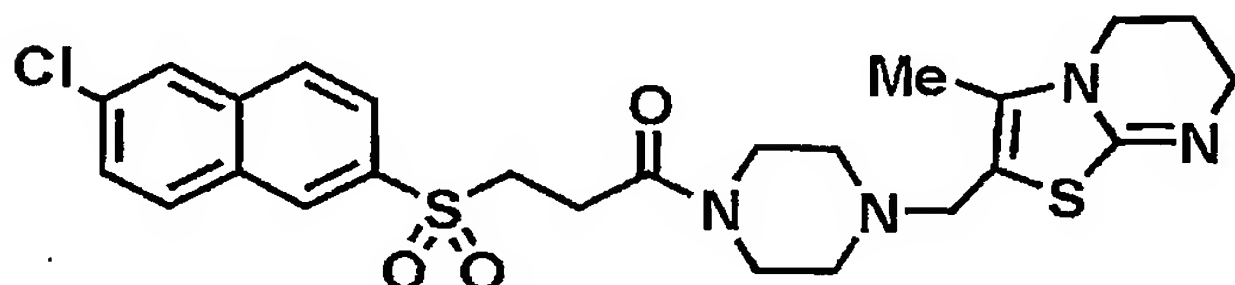
実施例105b)で得た化合物(0.34 g)から実施例104c)と同様にして、題記化合物(0.34 g)を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.07 (3H, s), 2.33-2.49 (4H, m), 2.80-2.94 (2H, m), 3.33 (2H, s), 3.43-3.59 (6H, m), 4.04 (2H, t, J = 9.4), 4.30 (2H, t, J = 9.4),

7.60 (1H, dd,  $J = 1.8, 8.8$ ), 7.88–7.98 (4H, m), 8.47 (1H, s).

### 実施例 106

2-((4-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)-1-ピペラジニル)  
5 メチル)-3-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-[1,3]チアゾロ[3,2-a]ピリミジン



106a) 3-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-[1,3]チアゾロ[3,2-a]ピリミジン

ブromoアセトン(25.0 g)とプロピレンチオ尿素(15.0 g)から実施例46a)と同様に  
して、題記化合物(17.9 g)を得た。

10 NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.84–1.96 (2H, m), 1.99 (3H, s), 3.45 (2H, t,  $J = 5.8$ ),  
3.66 (2H, t,  $J = 5.8$ ), 5.33 (1H, m).

106b) 3-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-[1,3]チアゾロ[3,2-a]ピリミジン-2-カルバル  
デヒド

実施例106a)で得た化合物(7.0 g)とDMF(7.0 mL)から実施例67a)と同様にして、題  
15 記化合物(5.84 g)を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.98 (2H, dt,  $J = 5.6, 6.0$ ), 2.37 (3H, s), 3.53 (2H, t,  
 $J = 5.6$ ), 3.78 (2H, t,  $J = 6.0$ ), 9.71 (1H, s).

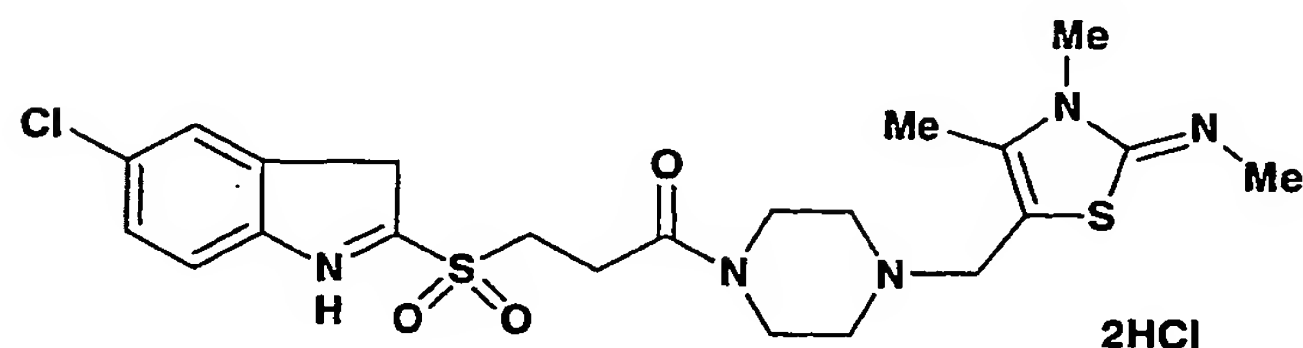
106c) 2-((4-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)-1-ピペラジ  
ニル)メチル)-3-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-[1,3]チアゾロ[3,2-a]ピリミジン

20 実施例106b)で得た化合物(0.55 g)から実施例104c)と同様にして、題記化合物  
(0.51 g)を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.05 (3H, s), 2.35 (2H, t,  $J = 5.1$ ), 2.44 (2H, t,  $J = 5.1$ ),  
2.85 (2H, t,  $J = 8.1$ ), 3.34 (2H, s), 3.44 (2H, t,  $J = 5.1$ ), 3.49–3.58 (8H,  
m), 3.77 (2H, t,  $J = 5.1$ ), 7.59 (1H, dd,  $J = 2.1, 8.7$ ), 7.88–7.96 (4H, m),  
25 8.46 (1H, s).

### 実施例 107

N-((2Z)-5-((4-(3-((5-クロロ-1H-インドール-2-イル)スルホニル)プロパノイル)-1-ピペラジニル)メチル)-3,4-ジメチル-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン)-N-メチルアミン2塩酸塩



107a) 4-(((2Z)-3,4-ジメチル-2-(メチルイミノ)-2,3-ジヒドロ-1,3-チアゾール-5-イル)メチル)-1-ピペラジニルカルボン酸 tert-ブチル

実施例104b)で得た(2Z)-3,4-ジメチル-2-(メチルイミノ)-2,3-ジヒドロ-1,3-チアゾール-5-カルバルデヒド(0.41 g)とピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル(0.45 g)から実施例104c)と同様にして、題記化合物(0.64 g)を無色固体として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.46 (9H, s), 2.04 (3H, s), 2.39 (4H, t, J = 5.1), 2.99 (3H, s), 3.24 (3H, s), 3.35 (2H, s), 3.43 (4H, t, J = 5.1).

107b) 5-クロロ-2-((3-(4-(((2Z)-3,4-ジメチル-2-(メチルイミノ)-2,3-ジヒドロ-1,3-チアゾール-5-イル)メチル)-1-ピペラジニル)-3-オキソプロピル)スルホニル)-1H-インドール-1-カルボン酸 tert-ブチル

実施例107c)で得た化合物(0.34 g)と3-((1-tert-ブトキシカルボニル)-5-クロロ-1H-インドール-2-イル)スルホニルプロパン酸(0.39 g)から実施例46b)と同様にして、題記化合物(0.40 g)を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.73 (9H, s), 2.05 (3H, s), 2.32-2.46 (4H, m), 2.91 (2H, t, J = 7.6), 3.00 (3H, s), 3.24 (3H, s), 3.35 (2H, s), 3.44-3.58 (4H, m), 4.04 (2H, t, J = 7.6), 7.44 (1H, dd, J = 2.2, 9.0), 7.51 (1H, s), 7.65 (1H, d, J = 2.2), 8.00 (1H, d, J = 9.0).

107c) N-((2Z)-5-((4-(3-((5-クロロ-1H-インドール-2-イル)スルホニル)プロパノイル)-1-ピペラジニル)メチル)-3,4-ジメチル-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン)-N-メチルアミン2塩酸塩

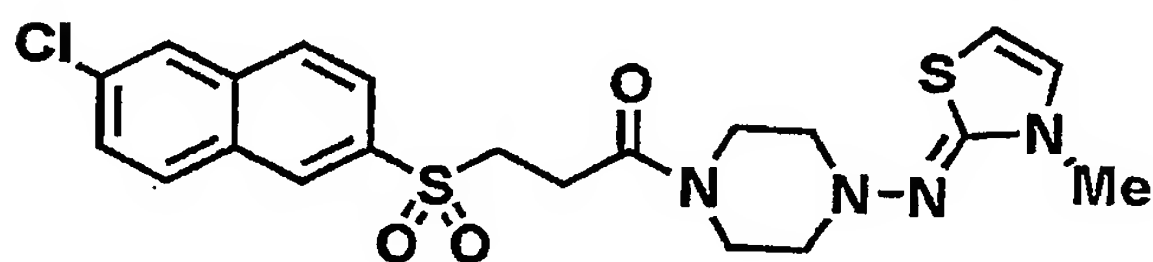
実施例107a)で得た化合物(0.40 g)から実施例7b)と同様にして、題記化合物(0.38

g)を得た。

NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2.34 (3H, s), 2.77-2.92 (4H, m), 2.97-3.13 (5H, m),  
3.32-3.69 (6H, m), 4.04 (1H, m), 4.30 (1H, m), 4.47 (2H, s), 7.16 (1H, s),  
7.35 (1H, dd,  $J = 2.1, 8.6$ ), 7.51-7.66 (2H, m), 7.81 (1H, s), 10.57 (1H,  
br), 12.67 (1H, br).

### 実施例 108

4-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)-N-((2Z)-3-メチル  
-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン)-1-ピペラジンアミン



108a) 4-チオウレイドピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

4-アミノピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル(WO 0214271: 2.0 g)とイソチオ  
シアン酸ベンゾイル(1.34 mL)から実施例66a)と同様にして、題記化合物(2.34 g)  
を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.46 (9H, s), 2.56 (2H, m), 2.99 (4H, m), 4.08 (2H, br),  
6.41 (1H, br), 7.03 (1H, Br), 7.32 (1H, s).

108b) 4-(1,3-チアゾール-2-イル)アミノピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル  
実施例108a)で得た化合物(2.3 g)とクロロアセトアルデヒド(2.2 mL, 40%水溶液)  
から実施例46a)と同様にして、題記化合物(1.83 g)を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.47 (9H, s), 2.83 (4H, br), 3.55 (4H, br), 6.61 (1H, d,  
 $J = 3.6$ ), 7.15 (1H, d,  $J = 3.6$ ).

108c) 4-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)-N-(1,3-チアゾ  
ール-2-イル)ピペラジン-1-アミン

実施例108b)で得た化合物(1.83 g)と3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロ  
パン酸(1.92 g)から実施例46b)と同様にして、題記化合物(2.42 g)を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.80-2.92 (6H, m), 3.53-3.67 (6H, m), 6.18 (1H, br), 6.63  
(1H, d,  $J = 3.6$ ), 7.16 (1H, d,  $J = 3.6$ ), 7.59 (1H, dd,  $J = 2.1, 9.0$ ), 7.88-7.96

(4H, m), 8.47 (1H, s).

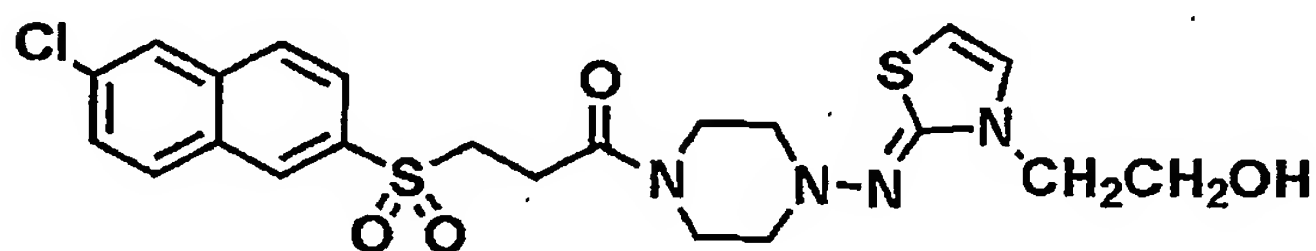
108d) 4-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)-N-((2Z)-3-メチル-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン)-1-ピペラジンアミン

実施例108c)で得た化合物(0.50 g)とヨウ化メチル(0.10 mL)から実施例57b)と同様に、題記化合物(0.42 g)を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.68-2.74 (4H, m), 2.86-2.91 (2H, m), 3.28 (3H, s), 3.50-3.59 (6H, m), 5.88 (1H, d, J = 4.5), 6.41 (1H, d, J = 4.5), 7.59 (1H, dd, J = 1.5, 7.8), 7.90-7.97 (4H, m), 8.48 (1H, s).

#### 実施例 109

2-((2Z)-2-((4-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)-1-ピペラジニル)イミノ)-1,3-チアゾール-3(2H)-イル)エタノール

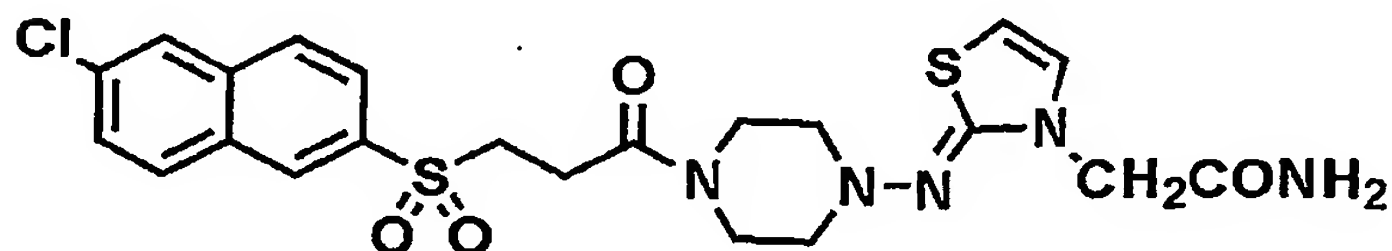


実施例108c)で得た4-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)-N-(1,3-チアゾール-2-イル)ピペラジン-1-アミン(0.50 g)と2-ヨードエタノール(0.28 mL)から実施例57b)と同様に、題記化合物(0.28 g)を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.70 (4H, m), 2.87 (2H, t, J = 8.2), 3.52-3.60 (6H, m), 3.88 (4H, s), 5.92 (1H, d, J = 4.4), 6.43 (1H, d, J = 4.4), 7.59 (1H, dd, J = 1.8, 8.8), 7.93-7.97 (4H, m), 8.48 (1H, s).

#### 実施例 110

2-((2Z)-2-((4-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)-1-ピペラジニル)イミノ)-1,3-チアゾール-3(2H)-イル)アセトアミド



実施例108c)で得た4-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)-N-(1,3-チアゾール-2-イル)ピペラジン-1-アミン(0.50 g)と2-ヨードエタノール(0.28 mL)から実施例57b)と同様に、題記化合物(0.28 g)を得た。

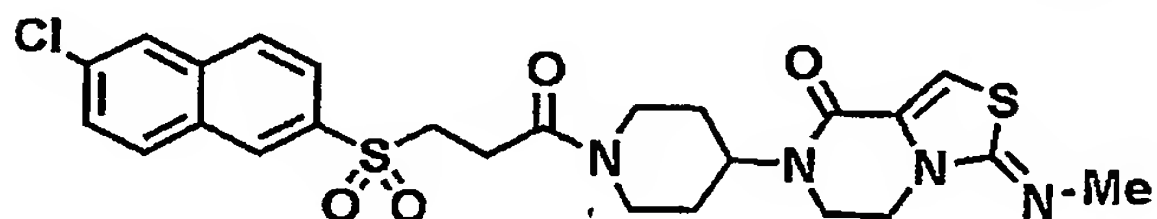


)-N-(1,3-チアゾール-2-イル) ピペラジン-1-アミン (0.50 g) と 2-ヨードアセトアミド (0.30 g) から実施例57b) と同様に、題記化合物 (0.25 g) を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.66-2.76 (4H, m), 2.87 (2H, t, J = 7.8), 3.53-3.58 (6H, m), 4.30 (2H, s), 5.36 (1H, br), 5.98 (1H, d, J = 5.1), 6.52 (1H, d, J = 5.1), 6.95 (1H, br), 7.58 (1H, dd, J = 2.1, 7.8), 7.89-7.96 (4H, m), 8.46 (1H, s).

### 実施例 1 1 1

(3Z)-7-(1-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)-1-ピペリジニル)-3-(メチルイミノ)-6,7-ジヒドロ[1,3]チアゾロ[3,4-a]ピラジン-8(5H)-オン



111a) 2-(メチルアミノ)-1,3-チアゾール-4-カルボン酸エチル

ブROMOピルビン酸エチル (10 g) と N-メチルチオ尿素 から実施例46a) と同様に、題記化合物 (6.42 g) を淡黄色固体として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.37 (3H, t, J = 7.1), 3.01 (3H, d, J = 4.9), 4.35 (2H, q, J = 7.1), 6.48 (1H, br), 7.40 (1H, s).

111b) 4-((2-ヒドロキシエチル)((2-(メチルアミノ)-1,3-チアゾール-4-イル)カルボニル)アミノ)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

実施例111a) で得た化合物 (2.00 g) のエタノール溶液 (10 mL) に 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (10 mL) 加え、24時間かき混ぜた。反応液を塩酸で中和し、濃縮した。残留物をアセトニトリル (10 mL) にけん濁し、WSC (1.45 g) と HOBt (1.16 g) を加えた。反応液に 4-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (1.24 g)、N-トリメチルシリルアセトアミド (2.65 g) およびトリエチルアミン (1.40 mL) のアセトニトリル溶液 (10 mL) を加え、24時間かき混ぜた。反応液を濃縮し、残留物をクロロホルムと飽和重曹水に溶解した。有機層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムで精製して題記化合物 (0.66 g) を淡黄色固体として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.46 (9H, s), 1.72-1.90 (4H, m), 2.74 (2H, br), 3.99 (3H,

d,  $J = 5.2$ ), 3.60 (2H, m), 3.78 (2H, m), 4.18-4.24 (3H, m).

111c) 4-((3Z)-3-(メチルイミノ)-8-オキソ-5,6-ジヒドロ[1,3]チアゾロ[3,4-a]ピリジン-7(8H)-イル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

5 実施例111b)で得た化合物(0.80 g)と2,6-ルチジン(0.54 mL)のジクロロメタン溶液(20 mL)に-40℃でトリフルオロメタンスルホン酸無水物(0.38 mL)を加えた。反応液を1時間かけて室温まで昇温し、反応液をクロロホルムと飽和重曹水に注ぎ込んだ。クロロホルム層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムで精製して題記化合物化合物(0.34 g)を淡黄色固体として得た。

10 NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.47 (9H, s), 1.55-1.70 (4H, m), 2.76-2.89 (2H, m), 3.01 (3H, s), 3.49 (2H, t,  $J = 5.2$ ), 3.84 (2H, t,  $J = 5.2$ ), 4.24 (1H, d,  $J = 12.2$ ), 4.71 (1H, m), 6.91 (1H, s).

111d) (3Z)-7-(1-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)-1-ピペリジニル)-3-(メチルイミノ)-6,7-ジヒドロ[1,3]チアゾロ[3,4-a]ピラジン  
15 -8(5H)-オン

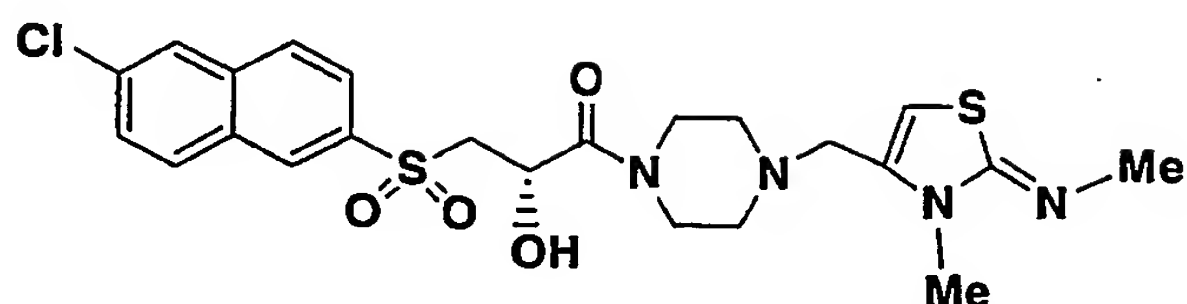
実施例111c)で得た化合物(0.34 g)と3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパン酸から実施例46b)と同様にして、題記化合物(0.34 g)を無色固体として得た。

20 NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.51-1.83 (4H, m), 2.62 (1H, t,  $J = 11.7$ ), 2.80-2.95 (2H, m), 3.00 (3H, s), 3.18 (1H, t,  $J = 11.7$ ), 3.43-3.48 (2H, m), 3.50-3.63 (2H, m), 3.81-3.83 (2H, m), 3.96 (1H, d,  $J = 14.1$ ), 4.68 (1H, d,  $J = 14.1$ ), 4.80 (1H, m), 6.91 (1H, s), 7.60 (1H, dd,  $J = 1.8, 8.7$ ), 7.88-7.95 (4H, m), 8.47 (1H, s).

## 実施例 1 1 2

25 (2S)-3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)-1-(4-(((2Z)-3-メチル-2-(メチルイミノ)-2,3-ジヒドロ-1,3-チアゾル-4-イル)メチル)-1-ピペラジニル)-1-オキソプロパン-2-オール

172



112a) (2S)-3-[(6-クロロナフタレン-2-イル)チオ]-2-ヒドロキシプロピオン酸メチル

アルゴン雰囲気下、3Mエチルマグネシウムブロミドのジエチルエーテル溶液を THF (25 mL) へ氷冷下で滴下した。この溶液へ6-クロロナフタレン-2-チオール (5.0 g) のTHF (50 mL) 溶液を 0 °C で滴下し、室温で30分間かき混ぜた。この溶液へ(2R)-オキシラン-2-カルボン酸メチル (2.3 mL) のTHF (15 mL) 溶液を滴下し、反応液を室温で3時間かき混ぜた。反応液に塩化アンモニウム水溶液 (50 mL) を加え、酢酸エチル (100 mL) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残留物をヘキサン/酢酸エチル (3 : 1) から再結晶して、題記化合物 (5.9 g, 77%) を無色針状晶として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 3.12 (1H, d, J = 6.0), 3.35 (1H, dd, J = 14.1, 5.7), 3.48 (1H, dd, J = 14.1, 4.2), 3.58 (3H, s), 4.43-4.48 (1H, m), 7.39-7.43 (1H, m), 7.49-7.52 (1H, m), 7.66-7.69 (2H, m), 7.76-7.77 (1H, m), 7.83-7.84 (1H, m).

112b) (2S)-3-[(6-クロロナフタレン-2-イル)チオ]-2-ヒドロキシプロピオン酸 実施例112a) で得られた (2S)-3-[(6-クロロナフタレン-2-イル)チオ]-2-ヒドロキシプロピオン酸メチル (5.4 g) のエタノール (150 mL) けん濁液へ8N 水酸化ナトリウム水溶液 (6.8 mL) を加え、室温で3時間かき混ぜた。エタノールを減圧留去した後、析出物をろ取した。固体を水 (100 mL) にけん濁し、1N塩酸によりpH3程度に調節した後、沈殿物をろ取して、題記化合物 (5.0 g, 97%) を白色固体として得た。

NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ : 3.27 (1H, dd, J = 14.1, 6.9), 3.51 (1H, dd, J = 14.1, 4.2), 4.33 (1H, dd, J = 6.9, 4.2), 7.40-7.43 (1H, m), 7.51-7.54 (1H, m), 7.71-7.77 (2H, m), 7.82 (1H, s), 7.86 (1H, s).

112c) (2S)-3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)-1-(4-(((2Z)-3-メチル-2-(メチルイミノ)-2,3-ジヒドロ-1,3-チアゾル-4-イル)メチル)-1-ピペラジニル)-1-オキソプロパン-2-オール

(2S)-3-((6-クロロナフタレン-2-イル)スルホニル)-2-ヒドロキシプロパン酸  
(0.32 g)、N-((2Z)-3-メチル-4-(-1-ピペラジニルメチル)-1,3-チアゾール  
-2(3H)-イリデン)メタンアミン 3 塩酸塩 (0.51 g)、HOBt (0.20 g) およびトリエチ  
ルアミン (0.63 mL) の DMF (5 mL) けん濁液へWSC (0.21 g) を加え、室温で22時間かき  
5 混ぜた。反応液を減圧濃縮し、残留物を炭酸カリウム水溶液でアルカリ性にした  
後、酢酸エチル/THFで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒  
を留去、残留物を塩基性シリカゲルカラムで精製して、題記化合物 (0.12 g, 23%)  
を無色粉末として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.42-2.55 (4H, m), 3.01 (3H, s), 3.28 (2H, s), 3.31-3.43  
10 (5H, m), 3.47-3.76 (4H, m), 4.97-5.03 (1H, m), 5.77 (1H, s), 7.59 (1H, dd,  
J = 2.0, 9.0), 7.93-7.97 (4H, m), 8.50 (1H, s).

#### 製剤例 1

本発明における式 (I) で表される化合物またはその塩を有効成分として含有  
15 する F X a 阻害剤 (例、深部静脈血栓症治療剤、心原性脳梗塞治療剤など) は、  
例えば、次のような処方によって製造することができる。

なお、以下の処方において活性成分以外の成分 (添加物) は、日本薬局方、日  
本薬局方外医薬品規格または医薬品添加物規格における収載品などを用いること  
ができる。

#### 20 1. カプセル剤

(1) 実施例 1 2 で得られた化合物	1 2 0 m g
(2) ラクトース	2 1 0 m g
(3) 微結晶セルロース	2 7 m g
(4) ステアリン酸マグネシウム	3 m g

25 1 カプセル 3 6 0 m g

(1)、(2) と (3) および (4) の 1 / 2 を混和した後、顆粒化する。これ  
に残りの (4) を加えて全体をゼラチンカプセルに封入する。

#### 2. カプセル剤

174

(1) 実施例 8 3 で得られた化合物	1 2 0 m g
(2) ラクトース	2 1 0 m g
(3) 微結晶セルロース	2 7 m g
(4) ステアリン酸マグネシウム	3 m g

5 1 カプセル 360mg

(1)、(2)と(3)および(4)の1/2を混和した後、顆粒化する。これに残りの(4)を加えて全体をゼラチンカプセルに封入する。

### 3. 錠剤

10	(1) 実施例 1 2 で得られた化合物	1 2 0 m g
	(2) ラクトース	1 7 4 m g
	(3) コーンスターチ	5 4 m g
	(4) 微結晶セルロース	1 0 . 5 m g
	(5) ステアリン酸マグネシウム	1 . 5 m g

15 1錠 360mg

(1)、(2)、(3)、(4)の2/3および(5)の1/2を混和した後、  
顆粒化する。残りの(4)および(5)をこの顆粒に加えて錠剤に加圧成型する。

#### 4. 錠劑

20	(1) 実施例 8 3 で得られた化合物	1 2 0 m g
	(2) ラクトース	1 7 4 m g
	(3) コーンスターチ	5 4 m g
	(4) 微結晶セルロース	1 0 . 5 m g
	(5) ステアリン酸マグネシウム	1 . 5 m g

25 1錠 360mg

(1)、(2)、(3)、(4)の2／3および(5)の1／2を混和した後、  
 顆粒化する。残りの(4)および(5)をこの顆粒に加えて錠剤に加圧成型する。

### 製劑例 2

日局注射用蒸留水 50 mL に実施例 12 で得られた化合物 50 mg を溶解した後、日局注射用蒸留水を加えて 100 mL とする。この溶液を滅菌条件下でろ過し、次にこの溶液 1 mL ずつを取り、滅菌条件下、注射用バイアルに充填し、凍結乾燥して密閉する。

5

## 実験例

### (1) ヒト活性化血液凝固第 X 因子 (FXa) 阻害作用

実験方法: 96 穴マイクロプレートに 0.145 M 食塩及び 2 mM 塩化カルシウム含有 0.05 M トリス塩酸緩衝液 (pH 8.3) 225  $\mu$ l、試料 (試験化合物をジメチルスルフォキシドに溶解) 5  $\mu$ l 及びヒト FXa (0.3 unit/mL) 10  $\mu$ l を加えて 37°C で約 10 分間反応させた後、基質 (3 mM, S-2765) 10  $\mu$ l を添加して 37°C で 10 分間反応させた。次いで、50% 酢酸水 25  $\mu$ l を加えて反応を停止させた後、分光光度計により 405 nm の吸光度の変化を測定し、FXa 作用を 50% 阻害する濃度 ( $IC_{50}$ ) を算出した。

### 15 (2) In vitro 凝固時間測定法

#### (2-1) 外因系凝固時間 (PT) 測定法:

PT 試薬 (DIAGNOSTICA STAGO) を用い、自動血液凝固時間測定装置 (STA compact, DIAGNOSTICA STAGO) により測定した。ヒト正常血漿 (新鮮ヒト血漿 FFP, 積水化学工業) 97  $\mu$ l に薬物 3  $\mu$ l を添加し、37°C で 4 分間予備加温した。上記血漿 50  $\mu$ l に対し、ウサギ脳由来組織トロンボプラスチン溶液を 100  $\mu$ l 添加した後、凝固までの時間を測定した。薬物はジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解して使用した。凝固時間 2 倍延長濃度は、薬物の代わりに DMSO を添加したときの凝固時間をもとに算出した。

#### 20 (2-2) 内因系凝固時間 (APTT) 測定法:

STA-APTT-LT (DIAGNOSTICA STAGO) を用い、自動血液凝固時間測定装置により測定した。ヒト正常血漿 97  $\mu$ l に薬物 3  $\mu$ l を添加した。血漿 50  $\mu$ l に対し活性部分トロンボプラスチン溶液を 50  $\mu$ l 添加し、37°C で 4 分間予備加温した。25 mmol/l の  $CaCl_2$  溶液 50  $\mu$ l を添加して、凝固までの時間を測定した。薬物は DMSO に溶解して使用した。凝固時間 2 倍延長濃度は (2-1) と同様に算出した。

25



(2-3) トロンビン凝固時間 (TT) 測定法 :

フィブリノーゲン試薬 (DIAGNOSTICA STAGO) を用い、自動血液凝固時間測定装置により測定した。フィブリノーゲン試薬 (トロンビン含有) を5mLの蒸留水にて溶解した後、0.5%ウシ血清アルブミン添加生理食塩水で20倍希釈して調整した。  
5 ヒト正常血漿 (新鮮ヒト血漿FFP, 積水化学工業) 97 $\mu$ lに薬物3 $\mu$ lを添加し、37℃で3分間予備加温した。上記血漿50 $\mu$ lに対し、トロンビン溶液100 $\mu$ l添加し、凝固までの時間を測定した。薬物はDMSOに溶解して使用した。凝固時間2倍延長濃度は (2-1) と同様に算出した。

(3) Ex vivo 凝固時間測定法 (マウス)

10 (3-1) 静脈内投与 :

雄性ICRマウス (25-35g, 日本クレア) を使用した。ペントバルビタール (50 mg/kg, i.p.) 麻酔下にて、尾静脈より薬物を5 mL/kgの容量で単回投与した。投与5分後に、腹部大動脈もしくは心臓より3.8%クエン酸ナトリウム (チトラール, 山之内製薬) 1/10容にて0.8 mL採血し、3000rpmで15分間遠心し血漿を得た。上記  
15 血漿50 $\mu$ lに対し、ウサギ脳由来組織トロンボプラスチン溶液を100 $\mu$ l添加した後、凝固までの時間を測定した。凝固時間はPT試薬 (DIAGNOSTICA STAGO) を用い、自動血液凝固時間測定装置 (STA compact) により測定した。薬物はジメチルアセトアミドと1/10 N塩酸と生理食塩液を混合した溶液に溶解して使用し、対照群には薬物の代わりにジメチルアセトアミドと1/10 N塩酸と生理食塩液を混合した溶  
20 液を投与した。薬物の活性は、対照群の凝固時間に対する薬物投与群の凝固時間の比 (%) で示した。

(3-2) 経口投与 :

雄性ICRマウス (25-35g, 日本クレア) を使用した。12時間以上絶食したマウスに薬物を5 mL/kgの容量にて強制経口投与した。投与1時間後にペントバルビタール (50mg/kg, i.p.) 麻酔下にて腹部大動脈より採血した。薬物は0.5%メチルセルロースに懸濁して使用し、対照群には薬物の代わりに0.5%メチルセルロースを投与した。その他は (3-1) と同様に行った。

(4) In vivo抗血栓作用測定法

(4-1) ラット動静脈シャント法 :



Umetsu らの方法 (Thromb. Haemostas., 39, 74-73, (1978)) に準じた。雄性SD系ラット (200-350g, 日本クレア) を用い、ペントバルビタール (50 mg/kg, i.p.) 麻酔下にて、左頸静脈と右頸静脈との間に、絹糸を装着したポリエチレンチューブの体外循環路を作成した。血液凝固を防ぐため、予めチューブ内にヘパリン (50U/mL) を含む生理食塩水を満たした。血液を15分間循環させ、その間に絹糸に付着した血栓の湿重量を測定した。薬物の投与は経口あるいは静脈内投与にて行った。経口投与の場合、薬物は0.5%メチルセルロースに懸濁して絶食下で投与 (2mL/kg) し、対照群には薬物の代わりに0.5%メチルセルロースを投与した。静脈内投与の場合は薬物は生理食塩水に溶解して尾静脈より1mL/kgの容量で投与し、対照群には薬物の代わりに生理食塩水を投与した。薬物の活性は対照群の血栓湿重量に対する薬物投与群の湿重量の比 (%) で算出した。

#### (4-2) ラット腹部大静脈部分結紮モデル

雄性SD系ラット (200-400g, 日本クレア) を使用した。ペントバルビタール (50mg/kg, i.p.) 麻酔下にて腹部大静脈を丁寧に剥離した後、腹部大静脈の腎静脈分岐部およびその1cm下流の所に糸をかけ、間にある分枝をすべて結紮した。左大腿静脈よりバルーンカテーテル (Fogarty 2F, Baxter) を挿入し、2本の糸の間を200-300mLの空気で膨らませたバルーンで3回傷害した。バルーンカテーテルを抜き、腎静脈分岐部にかけた糸を26Gの針と一緒に結んだ後、針を取り除くことで部分結紮を作成した。30分後、もう1本の糸を結び、2本の糸の間にできた血栓を丁寧に摘出し、血栓の湿重量を風防付き分析天秤 (BP110S, Satorius) により測定した。薬物の投与は経口あるいは静脈内投与にて (4-1) と同様に行った。薬物の活性は (4-1) と同様にして算出した。

#### (4-3) ラット深部静脈血栓症 (DVT) モデル

雄性SD系ラット (200-350g, 日本クレア) を用いた。ペントバルビタール (50 mg/kg, i.p.) 麻酔下にて、左大腿静脈にポリエチレンチューブを挿入した。ポリエチレンチューブには、予めガイドワイヤーに接続した絹糸 (長さ5cm) を挿入し、血液凝固を防ぐため、ヘパリン (50U/mL) を含む生理食塩水を満たした。ポリエチレンチューブを腹部大静脈に到達するまで挿入した後、ガイドワイヤーを用い絹糸を腹部大静脈に静置した。30分間静置後、尾静脈よりヘパリン (200U/kg

5      ) を静脈内投与した。上腕動脈切断により放血した後、腹部を開腹して絹糸を取り出し、付着した血栓の湿重量（絹糸の重量を含む）を測定した。薬物の投与は経口あるいは静脈内投与にて（4-1）と同様に行った。血栓のみの湿重量は、（絹糸に付着した血栓の湿重量）－（ヘパリン採血した静脈血に絹糸を浸して測定した湿重量）の計算式より求めた。薬物の活性は（4-1）と同様にして算出した。

### 実験結果

表1に実験例（1）で求めた  $IC_{50}$  値を示す。これより、本発明の化合物は優れたFXa阻害作用を示すことが明らかである。

10      表1

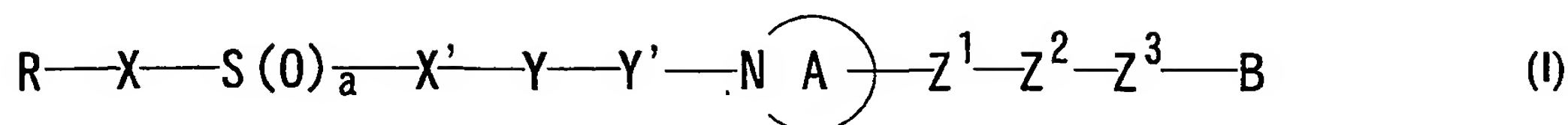
実施例番号	$IC_{50}$ (nM)	実施例番号	$IC_{50}$ (nM)
5	57	12	22
38	11	44	14
46	30	58	60
68	8.3	77	9.4
83	6.7	92	47

### 産業上の利用可能性

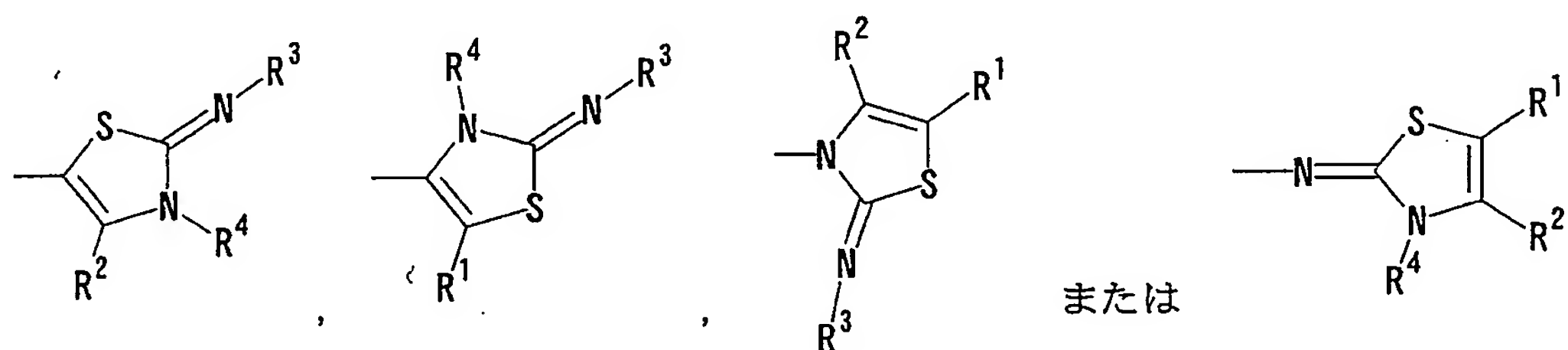
15      本発明の化合物（I）は、優れたFXa阻害作用を有し、出血の副作用も少なく、また経口吸収しうる抗血液凝固剤として有用であり、血栓や梗塞に基づく各種疾病の予防・治療に有利に用いられる。

## 請求の範囲

## 1. 式 (I)



〔式中、Rは置換されていてもよい環状の炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示し、Xは結合手または置換されていてもよい二価の鎖状の炭化水素基を示し、X'は結合手または $-N(R^5)-$  ( $R^5$ は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、エステル化もしくはアミド化されたカルボキシル基またはアシル基を示す)を示し、Yは置換されていてもよい二価の炭化水素基を示し、Y'は結合手または $-C(=O)-$ を示し、環Aは置換されていてもよい含窒素複素環を示し、 $Z^1$ および $Z^3$ はそれぞれ独立して結合手または置換されていてもよい二価の鎖状の炭化水素基を示し、 $Z^2$ は結合手または $-N(R^6)-$  ( $R^6$ は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基またはアシル基を示す)を示し、Bは式



( $R^1$ および $R^2$ はそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよいアルコキシ基、エステル化もしくはアミド化されていてもよいカルボキシル基、アシル基または置換されていてもよいアミノ基を示し、 $R^3$ は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、エステル化もしくはアミド化されていてもよいカルボキシル基またはアシル基を示し、 $R^4$ は置換されていてもよい炭化水素基を示し、 $R^2$ は $R^1$ または $R^4$ と、 $R^3$ は $R^4$ とそれぞれ互いに結合して置換されていてもよい環を形成していてもよい)で表される基を示し、 $R^6$ は $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ または $R^4$ と互いに結合して置換されていてもよい環を形成していてもよく、aは0、1または2を示す。)で表される化合

物またはその塩。

2. 請求項1記載の化合物のプロドラッグ。

3. Rがハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{2-6}$ アルキニル、置換されていてもよいアミノ、ニトロ、シアノ、置換されていてもよいアミジノおよびエステル化もしくはアミド化されていてもよいカルボキシルから選ばれた置換基で置換されていてもよいアリール基である請求項1記載の化合物。

4. Rがハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{2-6}$ アルキニル、置換されていてもよいアミノ、ニトロ、シアノ、置換されていてもよいアミジノおよびエステル化もしくはアミド化されていてもよいカルボキシルから選ばれた置換基で置換されていてもよい複素環基である請求項1記載の化合物。

5. Rがハロゲン原子で置換されていてもよいナフチルである請求項1記載の化合物。

6. Xが結合手であり、X'が結合手であり、Yが置換されていてもよい $C_{1-3}$ アルキレンであり、Y'が $-C(=O)-$ である請求項1記載の化合物。

7. Yが水酸基で置換された $C_{1-3}$ アルキレンである請求項6記載の化合物。

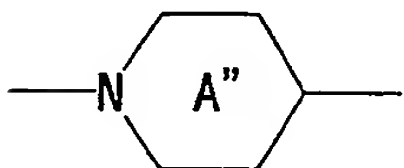
8.  $Z^1$ および $Z^2$ が結合手であり、 $Z^3$ が置換されていてもよい $C_{1-3}$ アルキレンである請求項1記載の化合物。

9. 環Aが置換されていてもよいピペラジン環または置換されていてもよいピペリジン環である請求項1記載の化合物。

10. 環Aが式



〔式中、環A'はさらに置換基を有していてもよい。〕または式



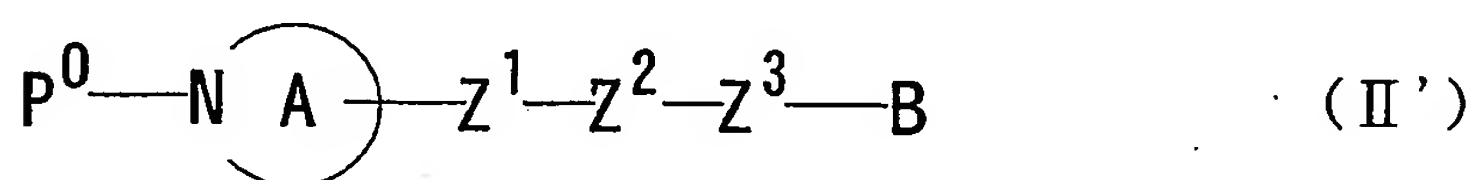
〔式中、環A''はさらに置換基を有していてもよい。〕で表される環である請求項1記載の化合物。

11.  $R^5$ が水素原子である請求項1記載の化合物。

12. aが2である請求項1記載の化合物。

1 3. N-(4-((4-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)-1-ピペラ  
ジニル)メチル)-3-メチル-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン)-N-メチルアミン、  
4-((4-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)-1-ピペラジニル)  
メチル)-3-メチル-1,3-チアゾール-2(3H)-イミン、N-(5-((1-(3-((6-クロロ-2-  
5 ナフチル)スルホニル)プロパノイル)-4-ピペリジニル)メチル)-3-メチル-1,3-チ  
アゾール-2(3H)-イリデン)-N-メチルアミン、5-(1-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)  
スルホニル)プロパノイル)-4-ピペリジニル)-3-メチル-1,3-チアゾール-2(3H)-  
イミン、2-(2-((1-(3-((6-クロロ-2-ナフチル)スルホニル)プロパノイル)-4-ピペ  
リジニル)イミノ)-1,3-チアゾール-3(2H)-イル)エタノールからなる群から選ば  
10 れた化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグ。

1 4. 式 (II)



〔式中、 $P^0$ は水素原子またはイミノ基の保護基を示し、他の記号は請求項 1 記  
載と同意義を示す。〕で表される化合物またはその塩。

1 5. 請求項 1 または 2 記載の化合物を含有することを特徴とする医薬。

1 6. 抗血液凝固剤である請求項 1 5 記載の医薬。

1 7. 活性化血液凝固第 X 因子阻害剤である請求項 1 5 記載の医薬。

1 8. 心筋梗塞、脳梗塞、深部静脈血栓症、肺血栓塞栓症または閉塞性動脈硬化  
症の予防・治療剤である請求項 1 5 記載の医薬。

20 1 9. エコノミークラス症候群、手術中・術後の血栓塞栓症、深部静脈血栓症の  
二次発症の予防・治療剤である請求項 1 5 記載の医薬。

2 0. 請求項 1 記載の化合物またはそのプロドラッグの有効量を哺乳動物に投与  
することを特徴とする哺乳動物における血液凝固の阻害方法。

2 1. 請求項 1 記載の化合物またはそのプロドラッグの有効量を哺乳動物に投与  
25 することを特徴とする哺乳動物における活性化血液凝固第 X 因子の阻害方法。

2 2. 請求項 1 記載の化合物またはそのプロドラッグの有効量を哺乳動物に投与  
することを特徴とする哺乳動物における心筋梗塞、脳梗塞、深部静脈血栓症、肺  
血栓塞栓症または閉塞性動脈硬化症の予防・治療方法。

2 3. 血液凝固阻害のための医薬の製造のための請求項 1 記載の化合物またはそのプロドラッグの使用。

2 4. 活性化血液凝固第 X 因子阻害のための医薬の製造のための請求項 1 記載の化合物またはそのプロドラッグの使用。

5 2 5. 心筋梗塞、脳梗塞、深部静脈血栓症、肺血栓塞栓症または閉塞性動脈硬化症の予防・治療のための医薬の製造のための請求項 1 記載の化合物またはそのプロドラッグの使用。



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/014685

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> C07D277/42, 513/04, 417/12, 417/04, 417/06, 417/14, A61K31/496, 31/427, 31/497, A61P43/00, 7/02, 9/10, 25/28

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> C07D277/42, 513/04, 417/12, 417/04, 417/06, 417/14, A61K31/496, 31/427, 31/497, A61P43/00, 7/02, 9/10, 25/28

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

REGISTRY, CAPLUS, BIOSIS, MEDLINE, EMBASE (STN), WPI

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2002/055510 A1 (SOCOETE DE CONSEILS DE RECHERCHES ET D'APPLICATIONS SCIENTIFIQUES), 18 July, 2002 (18.07.02), Full text; particularly, Claims; examples 2304 to 2343 (Family: none)	14
X	WO 2001/007424 A1 (SOCOETE DE CONSEILS DE RECHERCHES ET D'APPLICATIONS SCIENTIFIQUES), 01 February, 2001 (01.02.01), Full text; particularly, Claims; example 1476 & JP 2003-505453 A & EP 1202980 A1	14

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
15 December, 2004 (15.12.04)

Date of mailing of the international search report  
28 December, 2004 (28.12.04)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/014685

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2001-11071 A (Mochida Pharmaceutical Co., Ltd.), 16 January, 2001 (16.01.01), Full text (Family: none)	1-19,23-25
A	WO 1999/033805 A1 (Mochida Pharmaceutical Co., Ltd.), 08 July, 1999 (08.07.99), Full text & EP 1048652 A1	1-19,23-25
A	JP 11-236372 A (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 31 August, 1999 (31.08.99), Full text & WO 1998/054164 A1 & EP 986551 A1	1-19,23-25
A	WO 2002/060894 A1 (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY), 08 August, 2002 (08.08.02), Full text & JP 2004-518688 A	1-19,23-25

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2004/014685

**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 20-22  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Claims 20 to 22 pertain to methods for treatment of the human body by therapy.
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/014685

With respect to claims 1-12, 14-19, and 23-25, these claims pertain to compounds themselves which include a wide range of compounds, a use thereof, etc. However, it is considered that the compounds which are supported by the description in the meaning of Article 6 of the PCT and are disclosed in the meaning of Article 5 of the PCT are limited to an extremely small part of the compounds claimed.

Consequently, a search was made mainly for the compounds which are supported by and disclosed in the description, i.e., the compounds in which R is an aromatic hydrocarbon or heterocycle, a is 2, ring A is piperidine or piperazine, and Z1, Z2, and Z3 as a whole are a bond, methylene, ethylene, or propylene.

A complete search was made with respect to claim 13.

With respect to the medicinal uses of claims 18, 19, and 24, no specific data showing effectiveness in the medicinal uses are given in the description. A test method is merely described. The claims are hence not sufficiently supported by the description. Furthermore, with respect to claims 16, 17, 23, and 24 also, persons skilled in the art cannot understand that all of the wide range of compounds given in the claims are effective in the medicinal uses.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl <sup>7</sup> C07D277/42, 513/04, 417/12, 417/04, 417/06, 417/14, A61K31/496, 31/427, 31/497, A61P43/00, 7/02, 9/10, 25/28		
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl <sup>7</sup> C07D277/42, 513/04, 417/12, 417/04, 417/06, 417/14, A61K31/496, 31/427, 31/497, A61P43/00, 7/02, 9/10, 25/28		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) REGISTRY, CAPLUS, BIOSIS, MEDLINE, EMBASE (STN), WPI		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO2002/055510 A1 (SOCOETE DE CONSEILS DE RECHERCHES ET D'APPLICATIONS SCIENTIFIQUES) 2002.07.18 全文 特に、特許請求の範囲及び実施例2304~2343等参照 (ファミリー無し)	14
X	WO2001/007424 A1 (SOCOETE DE CONSEILS DE RECHERCHES ET D'APPLICATIONS SCIENTIFIQUES) 2001.02.01 全文 特に、特許請求の範囲及び実施例1476等参照 & JP 2003-505453 A & EP 1202980 A1	14
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日 15.12.2004	国際調査報告の発送日 28.12.2004	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 刈野 留香	4P 9048
電話番号 03-3581-1101 内線 3492		

C (続き) 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP 2001-11071 A (持田製薬株式会社) 2001. 01.16 全文 (ファミリー無し)	1-19, 23-25
A	WO1999/033805 A1 (持田製薬株式会社) 199 9.07.08 全文 & EP 1048652 A1	1-19, 23-25
A	JP 11-236372 A (武田薬品工業株式会社) 199 9.08.31 全文 & WO1998/054164 A1 & EP 986551 A1	1-19, 23-25
A	WO2002/060894 A1 (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPA NY) 2002.08.08 全文 & JP 2004-5186 88 A	1-19, 23-25

## 第Ⅱ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 20～22 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、  
請求の範囲20～22は、治療による人体の処置方法に関するものである。
2. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第Ⅲ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

請求の範囲1-12, 14-19, 23-25に関連して、これらの請求項は広範囲な化合物群を包含する化合物自体或いはその用途等に関する発明であるが、PCT6条の意味において明細書に裏付けられまた、PCT5条の意味において開示されているのは、クレームされた化合物のごく僅かな部分に過ぎないものと認められる。

したがって、明細書に裏付けられまた、開示されている化合物群の範囲である、Rが芳香族炭化水素或いは複素環で、aが2、環Aがピペリジン或いはピペラジン、Z1, Z2, Z3全体が結合手或いはメチレン、エチレン、プロピレンである場合の化合物群を中心に調査を行った。

また、請求の範囲13については完全な調査を行った。

請求の範囲18, 19, 24の医薬用途について、明細書には当該医薬用途に有効であることを示す具体的なデータは示されておらず、単に試験法が記載されているに過ぎないから、明細書による十分な裏付けがなされていない。また、請求の範囲16, 17, 23, 24についても請求の範囲に記載の広範な化合物群の全てが当該医薬用途に有効であると当業者は理解できない。



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☒ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☒ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINE(S) OR MARK(S) ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**